Supplemento ordinario alla "Gazzetta Ufficiale,, n. 5 dell'8 gennaio 1999 - Serie generale

Spediz. abb. post. 45% art. 2, comma 20/b
Legge 23-12-1996, n. 662 Filiale di Roma

GAZZETTA UFFICIALE

DELLA REPUBBLICA ITALIANA

PARTE PRIMA **Roma - Venerdì, 8 gennaio 1999** SI PUBBLICA TUTTI I GIORNI NON FESTIVI

DIREZIONE E REDAZIONE PRESSO IL MINISTERO DI GRAZIA E GIUSTIZIA UFFICIO PUBBLICAZIONE LEGGI E DECRETI VIA ARENULA 70 00100 ROMA
AMMINISTRAZIONE PRESSO L'ISTITUTO POLIGRAFICO E ZECCA DELLO STATO LIBRERIA DELLO STATO PIAZZA G. VERDI 10 00100 ROMA CENTRALINO 85081

N. 3

MINISTERO DELLA SANITÀ

DECRETO MINISTERIALE 14 dicembre 1998.

Regime di rimborsabilità e prezzo di vendita della specialità medicinale «REFLUDAN lepirudina». (Decreto UAC/C n. 44/98).

DECRETO MINISTERIALE 14 dicembre 1998.

Regime di rimborsabilità e prezzo di vendita della specialità medicinale «ORLAAM levacetilmetadolo». (Decreto UAC/C n. 45/98).

DECRETO MINISTERIALE 14 dicembre 1998.

Regime di rimborsabilità e prezzo di vendita della specialità medicinale «PYLORI-CHEK-UREA^{13} C». (Decreto UAC/C n. 47/98).

DECRETO MINISTERIALE 14 dicembre 1998.

Regime di rimborsabilità e prezzo di vendita della specialità medicinale «INSUMAN insulina umana». (Decreto UAC/C n. 46/98).

SOMMARIO

MINISTERO DELLA SANITÀ

DECRETI, DELIBERE E ORDINANZE MINISTERIALI

MINISTERO DELLA SANITÀ

DECRETO 14 dicembre 1998.

Regime di rimborsabilità e prezzo di vendita della specialità medicinale «REFLUDAN lepirudina».

Autorizzazione con procedura centralizzata europea ed inserimento nel registro comunitario dei medicinali con i numeri:

EU/1/97/035/001 REFLUDAN 50 mg polvere per soluzione iniettabile o infusione 1 fiala da 1 ml - uso endovenoso; EU/1/97/035/002 REFLUDAN - 50 mg polvere per soluzione iniettabile o infusione 10 fiale da 1 ml - uso endovenoso.

Titolare A.I.C.: Hoechst Marion Roussel Deutschland GmbH65926 Frankfurt am Main Deutsdchland.

IL DIRIGENTE GENERALE
DELL'UFFICIO PER LE PROCEDURE AUTORIZZATIVE COMUNITARIE ED ALTRI ADEMPIMENTI
DEL DIPARTIMENTO PER LA VALUTAZIONE DEI MEDICINALI E LA FARMACOVIGILANZA

Visto il decreto legislativo n. 29 del 3 febbraio 1993 e le successive modifiche ed integrazioni;

Vista la decisione della Commissione europea del 13 marzo 1997, n. C(97) 711 recante l'autorizzazione all'immissione in commercio del medicinale per uso umano «REFLUDAN lepirudina», notificata alla Repubblica italiana il 17 marzo 1997 e pervenuta a questa amministrazione l'11 aprile 1997;

Vista la decisione della Commissione europea del 9 luglio 1997, n. C(97) 2138 concernente il trasferimento dell'autorizzazione all'immissione in commercio del medicinale per uso umano «REFLUDAN lepirudina», notificata alla Repubblica italiana il 14 luglio 1997 e pervenuta a questa amministrazione il 13 agosto 1997;

Vista la decisione della Commissione europea del 27 agosto 1997, n. C(97) 2751 recante la modifica dell'autorizzazione all'immissione in commercio del medicinale per uso umano «REFLUDAN lepirudina», notificata alla Repubblica italiana il 28 agosto 1997 e pervenuta a questa amministrazione il 25 settembre 1997;

Visto il decreto legislativo n. 44 del 18 febbraio 1997 «Attuazione della direttiva 93/39 CEE che modifica le direttive 65/65, 75/318 e 75/319 CEE;

Visto l'art. 3 della direttiva 65/65 modificata dalla direttiva 93/39 CEE;

Visto il decreto legislativo 30 giugno 1993, n. 266, recante il «Riordinamento del Ministero della sanità a norma dell'art. 1, comma 1, lettera *H)* della legge 23 ottobre 1992, n. 421», con particolare riferimento all'art. 7;

Vista la legge 24 dicembre 1993, n. 537, concernente «Interventi correttivi di finanza pubblica» con particolare riferimento all'art. 8;

Vista la domanda e la proposta di prezzo con la quale la ditta ha chiesto la classificazione ai fini della rimborsabilità;

Visto l'art. 1, comma 41, della legge n. 662 del 23 dicembre 1996 secondo il quale le specialità medicinali autorizzate ai sensi del regolamento CEE 2309/93 sono cedute dal titolare dell'autorizzazione al Servizio sanitario nazionale ad un prezzo contrattato con il Ministero della sanità, su conforme parere della Commissione unica del farmaco, secondo i criteri stabiliti dal Comitato interministeriale per la programmazione economica (CIPE);

Vista la delibera CIPE del 30 gennaio 1997;

Visto il parere espresso in data 13 maggio 1998 con il quale la Commissione unica del farmaco classifica in classe *H* la confezione 1 fiala da 50 mg al prezzo ex factory di L. 97.460 limitatamente al trattamento anticoagulante in pazienti adulti con trombocitopenia da eparina (Heparin associated thrombocytopenia HAT) di tipo II e malattia tromboembolica che richieda una terapia antitrombotica parenterale;

Visto il parere espresso in data 13 ottobre 1998 con il quale la Commissione unica del farmaco classifica in classe *H* la confezione 10 fiale da 50 mg al prezzo ex factory di L. 925.900 limitatamente al trattamento anticoagulante in pazienti adulti con trombocitopenia da eparina (Heparin associated thrombocytopenia HAT) di tipo II e malattia tromboembolica che richieda una terapia antitrombotica parenterale;

Considerato che per la corretta gestione delle varie fasi della distribuzione, alla specialità medicinale «REFLUDAN lepirudina», debba venir attribuito un numero di identificazione nazionale;

Decreta

Art. 1.

Alla specialità medicinale «REFLUDAN lepirudina» - nella confezione indicata viene attribuito il seguente numero di identificazione nazionale:

REFLUDAN 50 mg polvere per soluzione iniettabile o infusione - 1 fiala da 1 ml - uso endovenoso; n. 033949013/E (in base 10), 10D1BP (in base 32);

REFLUDAN - 50 mg polvere per soluzione iniettabile o infusione - 10 fiale da 1 ml - uso endovenoso; n. 033949025/E (in base 10), 10D1C1 (in base 32).

Titolare A.I.C.: Hoechst Marion Roussel Deutschland GmbH65926 Frankfurt am Main Deutsdchland.

Art. 2.

Il prezzo della specialità medicinale «REFLUDAN» derivante dalla contrattazione dell'azienda con il Ministero della sanità è fissato come segue:

REFLUDAN - 50 mg polvere per soluzione iniettabile o infusione - 1 fiala da 1 ml - uso endovenoso; n. 033949013/E (in base 10), 10D1BP (in base 32); prezzo ex factory L. 97.460 + I.V.A., prezzo al pubblico L. 161.212 compresa I.V.A., classe *H*;

REFLUDAN - 50 mg polvere per soluzione iniettabile o infusione - 10 fiale da 1 ml - uso endovenoso; n. 033949025/E (in base 10), 10D1C1 (in base 32); prezzo ex factory L. 925.900 + I.V.A., prezzo al pubblico L. 1.277.484 compresa I.V.A., classe *H*.

Art. 3.

È fatto obbligo all'azienda interessata di comunicare ogni variazione di prezzo o nuovo prezzo della specialità praticato nei Paesi in cui viene commercializzata e di trimestralmente al Ministero della sanità i dati di vendita.

Art. 4.

Il presente decreto, che ha effetto dal giorno della sua pubblicazione nella *Gazzetta Ufficiale* della Repubblica italiana, sarà notificato alla ditta Hoechst Marion Roussel Deutschland GmbH65926 Frankfurt am Main Deutsdchland.

Roma, 14 dicembre 1998

Il capo del dipartimento: MARTINI

ALLEGATO I
RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Refludan

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Lepirudina (INN proposto) 50 mg
(Lepirudina è un prodotto DNA ricombinante derivato da cellule di lievito)

3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere per soluzioni inietabili, per iniezione o infusione

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Attività anticoagulante in pazienti adulti con trombocitopenia da eparina (heparin associated thrombocytopenia, HAT) di tipo II e malattia tromboembolica che richieda terapia antitrombotica parenterale.

La diagnosi deve essere confermata da positività al test HIPAA (heparin induced platelet activation assay, test dell'attivazione delle piastrine indotta da eparina) o da un test equivalente.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento con Refludan deve essere iniziato sotto la guida di un medico con esperienza in malattie della coagulazione.
Si prega di notare: Le raccomandazioni per il dosaggio iniziale di Refludan sono riportate nella sottosezione 4.2.1. Le modifiche al dosaggio devono conseguire dal monitoraggio dell'aPTT (vedere 4.2.2.).

4.2.1 Dosaggio iniziale

Trattamento anticoagulante di pazienti adulti con HAT di tipo II e malattia tromboembolica.

- 0,4 mg/kg di peso corporeo (pc) per via endovenosa in bolo
- seguito da 0,15 mg/kg pc/ora come infusione endovenosa continua per 2 - 10 giorni o più a lungo se clinicamente necessario.

Generalmente, il dosaggio dipende dal peso corporeo del paziente (pc). Tale dosaggio è valido fino a un peso corporeo di 110 kg. In pazienti con un peso corporeo superiore a 110 kg il dosaggio non deve essere aumentato oltre la dose utilizzata per i pazienti di 110 kg di peso corporeo (vedere anche 4.2.2 e 4.2.3, tabelle 2 e 3, di seguito).

4.2.2 Monitoraggio e modifiche del dosaggio di Refludan

1. Ráccomandazioni standard

Monitoraggio:

- Generalmente, **il dosaggio** (tasso di infusione) **dovrà essere adattato in accordo con il tempo di** tromboplastina parziale attivata, **aPTT**.
- **La prima determinazione di aPTT** deve essere eseguita **4 ore dopo l'inizio** della terapia con Refludan.
- L'**aPTT** deve essere **monitorato almeno una volta al giorno**.
- **L'intervallo di riferimento** (finestra terapeutica) per l'**aPTT**:
  - Utilizzando „Actin FS" o „Neothromtin" su coagulometri automatici l'intervallo per l'aPTT è di 1,5 - 3 volte il prolungamento dei valori normali di controllo.
  - Con altri reagenti il limite superiore della finestra terapeutica dell'aPTT deve essere ridotto a 2,5 volte il prolungamento dei valori normali di controllo.
  - Per ottenere limiti specifici ed esatti di aPTT le attrezzature di laboratorio / reagenti impiegati possono essere tarati impiegando picchi derivanti da plasma umano standardizzato con 0,15 µg/ml di lepirudina (limite inferiore) e 1,5 µg/ml di lepirudina (limite superiore).

Modifica della dose:

- **Qualsiasi valore di aPTT al di fuori di questo intervallo deve essere immediatamente confermato** prima di trarre conclusioni rispetto alla modificazione della dose, a meno che non esista una necessità clinica di agire immediatamente.
- Se il **valore di aPTT trovato è superiore** all'intervallo di riferimento, l'infusione endovenosa deve essere interrotta per due ore. Quando si riprende la velocità di infusione endovenosa deve essere ridotta del 50 % (nessun bolo aggiuntivo i.v. deve essere somministrato). L'aPTT deve essere determinato ancora 4 ore più tardi.
- Se il **valore di aPTT trovato è inferiore** all'intervallo di riferimento la velocità di infusione deve essere aumentata del 20 %. L'aPTT deve essere determinato ancora 4 ore più tardi.

2. Raccomandazioni per l'uso in pazienti per i quali è previsto il passaggio ad una terapia con anticoagulanti orali

Se per il paziente è previsto il trattamento con derivati cumarinici (antagonisti della vitamina K) come terapia anticoagulante dopo l'impiego di Refludan, la dose di Refludan deve per prima essere gradualmente ridotta al fine di raggiungere una concentrazione di aPTT esattamente sopra il valore di 1,5 prima di iniziare la terapia con anticoagulanti orali. Non appena viene raggiunto un valore INR di 2,0, la terapia con Refludan deve essere interrotta.

3. Raccomandazioni per l'uso in pazienti con compromissione della funzione renale

Poiché la lepirudina è quasi esclusivamente escreta e metabolizzata per via renale (vedere anche 5.2), la funzione renale individuale deve essere valutata prima della somministrazione. In caso di insufficienza renale si può verificare un sovradosaggio relativo anche con un regime di dosaggio standard. Perciò il tasso di infusione deve essere ridotto in caso di insufficienza renale nota o presunta (clearance della creatinina al di sotto 60 ml/min o valori della creatinina al di sopra di 1,5 mg/dl [133 µmol/l]).

Refludan non è stato somministrato a scopo terapeutico a pazienti affetti da HAT di tipo II con una insufficienza renale grave. Le raccomandazioni sul dosaggio di seguito riportate sono basate su studi con dose singola in un ristretto numero di pazienti affetti da insufficienza renale. Pertanto, queste raccomandazioni sono solamente indicative.
Tutte le volte che è disponibile, l'aggiustamento della dose di mantenimento deve essere preferibilmente basato sui valori di clearance della creatinina ottenuti con un metodo affidabile (raccolta delle urine delle 24 ore). In tutti gli altri casi l'aggiustamento della dose è basato sul valore della creatinina.

In ogni caso, la dose del bolo va ridotta a 0,2 mg / kg pc.

Il tasso di infusione indicato al punto 4.2.1 (e 4.2.3, tabella 3) deve essere ridotta secondo la tabella 1. Un monitoraggio aggiuntivo dell'aPTT è obbligatorio.

Tabella 1: Riduzione del tasso di infusione nei pazienti con compromissione della funzione renale

Clearance della creatinina [ml/min]	**Valori della creatinina** [mg/dl (µmol/l)]	**Dose di mantenimento aggiustata** [% della dose originale]
45 - 60	1,6 - 2,0 (141 - 177)	50 %
30 - 44	2,1 - 3,0 (178 - 265)	30 %
15 - 29	3,1 - 6,0 (266 - 530)	15 %
al di sotto di 15*	al di sopra 6,0 (530)*	evitare o INTERROMPERE l'infusione!*

* Nei pazienti sottoposti ad emodialisi o in caso di insufficienza renale acuta (clearance della creatinina al di sotto di 15 ml/min o valori della creatinina al di sopra di 6,0 mg/dl [530 µmol/l]) l'infusione di Refludan deve essere evitata o interrotta.
Solo qualora i livelli di aPTT siano tornati al di sotto del limite terapeutico inferiore (vedere 4.2.2 Monitoraggio: intervallo di riferimento), si può considerare la somministrazione di ulteriori boli per via endovenosa da 0,1 mg / kg pc a giorni alterni.

4.2.3 Metodo di somministrazione

Ricostituire il liofilizzato come descritto al punto 6.6.

1. Bolo endovenoso iniziale:

Per l'iniezione endovenosa in bolo è necessaria una soluzione di Refludan a *concentrazione 5 mg/ml.*
L'iniezione endovenosa deve essere eseguita lentamente.

Tabella 2: Esempi per l'iniezione di un volume standard secondo il peso corporeo

Peso corporeo [kg]	**Volume di iniezione [ml]**	
	Dosaggio 0,4 mg / kg pc	**Dosaggio 0,2 mg / kg pc**
50	4,0	2,0
60	4,8	2,4
70	5,6	2,8
80	6,4	3,2
90	7,2	3,6
100	8,0	4,0
≥110	8,8	4,4

2. Infusione endovenosa:

Per l'infusione endovenosa continua è necessaria una soluzione di Refludan a *concentrazione 2 mg/ml.*
La **velocità di perfusione automatica** (ml/ora) deve essere impostata con una modalità **secondo il peso corporeo.**

Tabella 3: Esempi per la velocità di infusione standard secondo il peso corporeo

Peso corporeo [kg]	**Velocità di infusione [ml/h]**	
	Dosaggio 0,15 mg / kg pc / h	**Dosaggio 0,1 mg / kg pc / h**
50	3,8	2,5
60	4,5	3,0
70	5,3	3,5
80	6,0	4,0
90	6,8	4,5
100	7,5	5,0
≥110	8,3	5,5

4.3 Controindicazioni

Refludan non deve essere usato nei seguenti casi:

- Ipersensibilità nota all'irudina o ad altri costituenti del Refludan.
- Gravidanza ed allattamento (vedere anche 4.6).

In caso di tendenza alla emorragia è generalmente sconsigliabile la somministrazione di Refludan. Nel singolo caso deve essere fatta dal medico curante una accurata valutazione che stimi il rischio della somministrazione di Refludan nei confronti del beneficio che si attende.

In particolare, questa include:
- Recente puntura di vaso di grosso calibro o biopsia di un organo
- Anomalia dei vasi o degli organi
- Recente accidente cerebrovascolare, ictus, o chirurgia intracerebrale
- Ipertensione grave non controllata
- Endocardite batterica
- Insufficienza renale grave (vedere anche 4.2.2: 3.)
- Diatesi emorragica
- Intervento chirurgico recente e di rilevante importanza

- Recente emorragia (p. es. intracranica, gastrointestinale, intraoculare, polmonare)
- Manifesti segni di emorragia.

4.4 Speciali avvertenze e opportune precauzioni d'impiego

- In caso di insufficienza renale si può verificare un relativo sovradosaggio anche con un regime di dosaggio standard. Quindi il tasso di infusione deve essere ridotto in caso di insufficienza renale nota o presunta (vedere 4.2.2: 3., e 5.2). Non vi sono esperienze sull'uso di Refludan in pazienti affetti da significativa compromissione della funzione epatica. La cirrosi epatica può anche modificare l'escrezione renale della lepirudina.
- E' stata osservata la formazione di anticorpi anti irudina in circa il 40 % dei pazienti affetti da HAT di tipo II. Ciò può condurre ad un aumento dell'effetto anticoagulante della lepirudina. Pertanto è necessario uno stretto monitoraggio del aPTT durante terapia prolungata. Non è stata osservata alcuna evidenza di neutralizzazione della lepirudina né di una reazione allergica associata al test positivo per gli anticorpi.
- Re-esposizione: finora gli studi clinici hanno fornito limitate informazioni per poter dare raccomandazioni per la re-esposizione. Nessun evento avverso è stato osservato in relazione alla riesposizione di pazienti a Refludan. Tuttavia è necessario tenere sotto particolare osservazione i pazienti che ricevono un secondo trattamento con Refludan.
- L'esperienza di terapia combinata con agenti trombolitici in pazienti con HAT di tipo II è molto limitata. Poichè in questa situazione il rischio di una grave emorragia è considerevole, il dosaggio di Refludan deve essere sostanzialmente ridotto. Il dosaggio ottimale di Refludan in queste circostanze non è noto.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed interazioni di qualsiasi altro genere

Non sono stati effettuati studi specifici di interazione.

Il trattamento concomitante con trombolitici (ad esempio rt-PA o streptochinasi) può:
- aumentare il rischio di complicanze emorragiche.
- aumentare considerevolmente l'effetto del Refludan sul prolungamento dell'aPTT.

Anche il trattamento concomitante con derivati cumarinici (antagonisti della vitamina K) può aumentare il rischio di episodi emorragici.

4.6 Uso durante la gravidanza e l'allattamento

La sicurezza del Refludan per l'uso in gravidanza o allattamento negli esseri umani non è stata stabilita.
In uno studio tipico sulla tossicità embrio-fetale, è stata osservata una ridotta sopravvivenza dei neonati e delle madri.

Non è attualmente disponibile alcuna informazione sull'uso di Refludan durante l'allattamento.

Non si deve pertanto somministrare Refludan a pazienti in gravidanza o a madri che allattano al seno (vedere anche 4.3).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli ed sull'uso di macchine

Non applicabile.

4.8 Effetti indesiderati

1. Le informazioni sulla sicurezza riportate di seguito sono basate su 198 pazienti affetti da HAT di tipo II trattati con Refludan:

a) Emorragie
- Emorragie dai siti di iniezione od emorragie di ferite sono state osservate rispettivamente, nel 6 % e nel 9 % dei pazienti.
- Epistassi o emorragie gastrointestinali si sono verificate, rispettivamente, nel 4 % e nell'1 % dei pazienti.
- Ematuria e sanguinamento rettale sono state riportate, rispettivamente, per il 7 % ed il 3 % dei pazienti.
- Ematomi sono stati osservati nel 7 % dei pazienti trattati con Refludan.
- Emotorace post-operatorio è stato osservato nel 3 % dei pazienti.
- Emorragia polmonare ed emorragia vaginale sono stai riportati, rispettivamente, per l'1 % e il 2 % dei pazienti.
- Anemia o caduta nei valori dell'emoglobina senza un evidente sito di emoragia si è manifestata nel 12 % dei pazienti.

Tutti gli altri eventi emorragici (emorragia esofagea, ematemesi, emoperitoneo, emottisi, gastrite emorragica, emorragia epatica, emorragia del cavo orale, petecchia, emorragia retroperitoneale) si sono verificati ciascuno in un singolo paziente.

Nei pazienti con HAT di tipo II e con malattia tromboembolica trattati con Refludan (n = 125) il tasso generale di emorragie è stato del 39 % e emorragie importanti sono state registrate nell'11 % dei pazienti.

b) Reazioni allergiche:
Sono state riportate reazioni allergiche, incluse reazioni cutanee (eczema, esantema maculopaulare o esantema) nel 4 % dei pazienti.

c) Altre reazioni
- E' stata osservata febbre nel 7 % dei pazienti
- Reazioni nel sito dell'iniezione si sono manifestate nello 0,5 % dei pazienti
- Insufficienza renale è stata segnalata nel 2 % dei pazienti senza evidenza di una relazione causale.

2. Ulteriori effetti indesideratii sono stati osservati in studi con più di 900 pazienti trattati con Refludan per altre indicazioni:

a) Emorragie
L'emorragia intracranica dopo terapia litica a base di rt-PA o streptochinasi è rara e può essere pericolosa per la vita.

b) Reazioni allergiche
Segnalazioni di reazioni allergiche che includono i termini:
- reazioni anafillattoidi, reazioni anafilattiche
- prurito, orticaria, esantema maculopapulare, esantema, vampate di calore, brividi di freddo isolati
- tosse isolata, broncospasmo, stridore (rumore respiratorio tagliente), isolata dispnea
- edema del viso, della lingua, della laringe, angioedema

sono state documentate frequentemente.

1 Le categorie standard usate per la classificazione testuale delle frequenze del CIOMS III sono:

Molto comune:	10 % o più	Non comuni (infrequenti):	0,1 - 1 %
Comuni (frequenti):	1 - 10 %	Rari:	0,01 - 0,1 %
		Molto rari:	0,01 % o inferiori

4.9 Sovradosaggio

In caso di sovradosaggio il rischio di emorragia può risultare aumentato.

Attualmente non è disponibile uno specifico antidoto contro la lepirudina. Qualora dovesse verificarsi una emorragia potenzialmente fatale e si sospettino livelli plasmatici eccessivi di lepirudina, si dovranno seguire le seguenti raccomandazioni:

- INTERROMPERE immediatamente la somministrazione di Refludan
- Determinare l'aPTT e gli altri parametri della coagulazione, come appropriato
- Determinare l'emoglobina e preparare una trasfusione di sangue
- Seguire le attuali linee-guida per la terapia dello shock.

Inoltre, i casi individuali riportati e i dati *in vitro* suggeriscono che possono essere utili in tale situazione sia l'emofiltrazione che l'emodialisi (impiegando membrane con un flusso di dialisi elevato e con un punto di separazione di 50.000 Dalton per esempio „Polysulfon F60S", „Poliamide/Polyflux-11" oppure „AN/69 HF").

I risultati di studi condotti nel maiale hanno mostrato che l'applicazione del fattore di von Willebrand (vWF, 66 UI / kg p.c.) ha ridotto marcatamente la durata dell'emorragia.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Gruppo farmaco-terapeutico

Farmaco antitrombotico (codice ATC: B01AX [Altri anticoagulanti])

Lepirudina ([Leu1, Thr2]-63-desulfoirudina) è una irudina ricombinante derivata da cellule di lievito. Il polipeptide è composto da 65 aminoacidi ed ha un peso molecolare di 6979,5 Dalton. L'irudina naturale è prodotta in tracce come famiglia di iso-polipeptidi altamente omologhi dalla sanguisuga *Hirudo medicinalis*.

Lepirudina è un inibitore altamente specifico della trombina. La sua attività viene misurata con un test cromogenico. Una unità anti-trombina (Anti-Thrombin Unit, ATU) è la quantità di irudina che neutralizza una unità della preparazione 89/588 dell'OMS di trombina. L'attività specifica della lepirudina è circa 16.000 ATU/mg.

Il suo meccanismo di azione è indipendente dall'antitrombina III. Il fattore piastrinico 4 non inibisce la lepirudina. Una molecola di irudina si lega ad una molecola di trombina bloccandone di conseguenza l'attività trombogenica.
Pertanto tutti i parametri di coagulazione dipendenti dalla trombina sono alterati, ad esempio i valori di aPTT aumentano in modo dose-dipendente.

L'informazione clinica sulla HAT di tipo II in questo Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto è basata sui dati di due studi prospettici comprendenti un totale di 198 pazienti affetti da HAT di tipo II trattati con Refludan: Nella indicazione HAT di tipo II con malattia tromboembolica (125 pazienti) la mortalità generale durante il periodo dello studio è stata approssimativamente il 9 %, mentre le amputazioni e le nuove complicanze tromboemboliche sono state registrate rispettivamente, nel 6 % e nel 10 %.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Le proprietà farmacocinetiche della lepirudina dopo somministrazione e.v. sono ben descritte da un modello a due compartimenti. La distribuzione è confinata essenzialmente ai fluidi extracellulari ed è caratterizzata da una emivita iniziale di circa 10 minuti. L'eliminazione segue un processo di primo ordine ed è caratterizzata da una emivita terminale di circa 1,3 ore in giovani volontari sani.

Sia l'escrezione che il metabolismo si verificano a livello renale, e circa il 45 % della dose somministrata è rintracciabile nelle urine. Circa il 35 % della dose viene escreto come composto immodificato.

La clearance sistemica della lepirudina diminuisce in proporzione alla filtrazione glomerulare esistente. Nelle donne la clearance sistemica è più bassa di circa il 25 % rispetto ai maschi.

Nei soggetti anziani, la clearance sistemica della lepirudina è circa 25 % più bassa rispetto agli adulti giovani. L'età causa da sola il 7 % di riduzione della clearance nella fascia di età tra i 30 ed i 70 anni. La maggior parte della differenza nella clearance tra pazienti giovani e anziani è dovuta alla differenze nella funzione renale. Nei pazienti con insufficienza renale terminale sono state osservate emivite di eliminazione prolungate pari a circa 2 giorni.

5.3 Dati preclinici sulla sicurezza

5.3.1 Tossicità generale

Studi di tossicità a dosi singole e a dosi ripetute nei topi, nei ratti e nelle scimmie hanno evidenziato gli eventi avversi che si potrebbero manifestare in conseguenza di una azione farmacodinamica più evidente della lepirudina. Nelle scimmie si sono verificate emorragie retiniche: Inoltre nei ratti sono stati osservati istiocitosi dei seni linfonodali e una diminuzione dei depositi emosiderinici nella milza. Gli anticorpi contro l'irudina che sono comparsi in alcune delle scimmie trattate hanno prodotto come risultato il prolungamento dell'emivita terminale e un aumento nell'esposizione sistemica alla lepirudina.

5.3.2 Mutagenicità

La lepirudina non è risultata mutagena o clastogena nei test tipici per la valutazione di tali effetti.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

1 flacone di Refludan contiene 90 mg di materiale liofilizzato

- 40 mg di mannitolo
- Sodio idrossido per l'aggiustamento a pH 7

6.2 Incompatibilità

Refludan non deve essere mescolato con altri farmaci con l'eccezione dell'acqua per preparazioni iniettabili, soluzione fisiologica o glucosio al 5 %.

6.3 Periodo di validità

La validità è di 24 mesi.

6.4 Speciali precauzioni per la conservazione

Refludan deve essere conservato al di sotto di +25 °C. Refludan non deve essere congelato.
Una volta ricostituito (come descritto in 6.6) Refludan deve essere immediatamente utilizzato.

Tenere fuori della portata dei bambini.

6.5 Natura e contenuto della confezione

Flacone iniettabile:
Flacone di vetro tubolare trasparente (vetro di tipo I secondo Ph. Eur.) sigillato con tappo da infusione di gomma, tappo di plastica "flip-off" e tappo di alluminio.
Confezioni:
- Confezione con 1 flacone di Refludan contenente 50 mg di lepirudina.
- Confezione con 10 flaconi di Refludan, ciascuno contenente 50 mg di lepirudina.

6.6 Istruzioni per l'impiego e la manipolazione, e per l'eliminazione del medicinale non utilizzato o dei rifiuti derivati da tale medicinale (se necessario)

Refludan non deve essere utilizzato oltre la data di scadenza indicata sull'astuccio e sul contenitore.

Raccomandazioni generali
- La ricostituzione e l'ulteriore diluizione devono essere eseguite in condizioni sterili.
- Per la ricostituzione si deve impiegare acqua per preparazioni iniettabili o soluzione fisiologica.
- Per l'ulteriore diluizione è preferibile utilizzare soluzione fisiologica o glucosio 5 %.
- Per una ricostituzione rapida e completa, iniettare 1 ml di diluente nel flacone sotto vuoto e agitarlo delicatamente. Con la ricostituzione si ottiene una soluzione trasparente e priva di colore entro 3 minuti.
- Non utilizzare soluzioni che sono torbide o che contengono particelle.
- La soluzione ricostituita deve essere impiegata immediatamente.
- La preparazione deve essere portata a temperatura ambiente prima della somministrazione.
- Ogni soluzione non utilizzata deve essere eliminata in modo appropriato.
- Per l'iniezione deve essere utilizzata solo una siringa in polipropilene.

Preparazione di una soluzione di Refludan con una concentrazione di 5 mg/ml

Per l'iniezione di un bolo endovenoso bisogna usare una soluzione con una concentrazione di 5 mg/ml:

- Ricostituire un flacone (50 mg di lepirudina) con 1 ml o di acqua per preparazioni iniettabili o di soluzione fisiologica.
- La concentrazione finale di 5 mg/ml viene ottenuta trasferendo questa soluzione in una siringa monouso sterile (con una capacità di almeno 10 ml) e diluendola ulteriormente fino ad un volume totale di 10 ml utilizzando soluzione fisiologica o glucosio 5 %.
- La soluzione finale deve essere somministrata in funzione del peso corporeo (vedere 4.2).

Preparazione di una soluzione di Refludan con una concentrazione di 2 mg/ml

Per l'infusione continua e.v., è necessaria una soluzione con una concentrazione di 2 mg/ml:

- Ricostituire due flaconi (contenenti ognuno 50 mg di lepirudina) con 1 ml ognuna utilizzando o acqua per preparazioni iniettabili o soluzione fisiologica.
- La concentrazione finale di 2 mg/ml viene ottenuta trasferendo entrambe le soluzioni un una siringa sterile monouso da perfusione (capacità di 50 ml) e diluendo ulteriormente fino ad un volume totale di 50 ml utilizzando soluzione fisiologica o glucosio al 5 %.
- La velocità di infusione del perfusore automatico deve essere regolata in funzione del peso corporeo (vedere 4.2).
- La siringa del perfusore deve essere cambiata almeno ogni 12 ore dopo. L'inizio dell'infusione.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Hoechst Marion Roussel Deutschland GmbH
Site Marburg
Emil-von-Behring-Straße 76
D-35041 Marburg/Lahn
Germania

8. NUMERO DI ISCRIZIONE NEL REGISTRO COMUNITARIO DEI MEDICINALI

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

ALLEGATO II
TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALLA PRODUZIONE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI DI FABBRICAZIONE E CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZAZIONE

A. TITOLARE DELL' AUTORIZZAZIONE ALLA PRODUZIONE

Produttore responsabile del rilascio dei lotti di fabbricazione
Hoechst Marion Roussel Deutschland GmbH
Site Marburg
Emil-von-Behring-Straße 76
D-35041 Marburg/Lahn
Germania

Autorizzazione alla produzione rilasciata il 5 maggio 1997 dal Regierungspräsidium Gießen, Germania.

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZAZIONE

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa non rinnovabile.

ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGLIETTO ILLUSTRATIVO

A. ETICHETTATURA

Testo per il contenitore esterno (astuccio pieghevole)

Refludan
50 mg
Lepirudina

1 flacone con polvere liofilizzata contiene 50 mg lepirudina, mannitolo, sodio idrossido

Polvere per soluzioni iniettabili per iniezione o per infusione

Per uso intravenosa.
Ricostituire un flacone (50 mg di lepirudina) con 1 ml di
acqua per preparazioni iniettabili o con soluzione fisiologica.
Una ulteriore diluizione è necessaria prima dell'impiego.
Vedere il foglio illustrativo per istruzioni dettagliate

La soluzione ricostituita deve essere impiegata immediatamente.
Non utilizzare soluzioni che sono torbide o che contengono particelle.
Eliminare in modo appropriato la soluzione non utilizzata

Medicinale soggetto a prescrizione medica non rinnovabile

Conservare al di sotto di +25 °C. Non congelare.

Tenere fuori della portata dei bambini

Leggere attentamente il foglio illustrativo!

Data di scadenza
Lotto n°

AIC n°
Hoechst Marion Roussel Deutschland GmbH
Site Marburg
Emil-von-Behring-Straße 76
D-35041 Marburg/Lahn
Germania

Testo per il contenitore esterno (astuccio pieghevole)

Refludan
50 mg
Lepirudina

10 x 1 flacone

1 flacone con polvere liofilizzata contiene 50 mg lepirudina, mannitolo, sodio idrossido.

Polvere per soluzioni iniettabili per iniezione o per infusione

Per uso intravenosa.
Ricostituire un flacone (50 mg di lepirudina) con 1 ml di
acqua per preparazioni iniettabili o con soluzione fisiologica.
Una ulteriore diluizione è necessaria prima dell'impiego.
Vedere il foglio illustrativo per istruzioni dettagliate

La soluzione ricostituita deve essere impiegata immediatamente.
Non utilizzare soluzioni che sono torbide o che contengono particelle.
Eliminare in modo appropriato la soluzione non utilizzata

Medicinale soggetto a prescrizione medica non rinnovabile

Conservare al di sotto di +25 °C. Non congelare.

Tenere fuori della portata dei bambini

Leggere attentamente il foglio illustrativo!

Data di scadenza
Lotto n°

AIC n°
Hoechst Marion Roussel Deutschland GmbH
Site Marburg
Emil-von-Behring-Straße 76
D-35041 Marburg/Lahn
Germania

Testo del contenitore primario (etichetta del flacone)

Refludan
50 mg
Lepirudina

Polvere per soluzioni iniettabili per iniezione o infusione
Per uso intravenosa.

Conservare al di sotto di +25 °C. Non congelare.

Tenere fuori della portata dei bambini

Leggere attentamente il foglio illustrativo!

Data di scadenza
Lotto n°

AIC n°
Hoechst Marion Roussel Deutschland GmbH
Site Marburg
Emil-von-Behring-Straße 76
D-35041 Marburg/Lahn
Germania

B. FOGLIETTO ILLUSTRATIVO

Gentile Paziente,
Questo foglio illustrativo le fornisce importanti informazioni su questo medicinale. Esso viene continuamente tenuto aggiornato. Perciò, **legga con cura questo foglio**. La preghiamo di notare che **Lei non deve somministrarsi questo medicinale di Sua personale iniziativa**, poichè sia la Sua malattia sia questo farmaco richiedono entrambi un costante controllo medico. Pertanto, Lei si troverà in ambiente ospedaliero quando Le verrà somministrato questo prodotto. Sfortunatamente, non è possibile spiegare tutta la conoscenza medica relativa alla Sua malattia in un foglio così limitato. Questo è il motivo per cui Lei potrebbe non comprenderne ogni parte in mancanza di una approfondita conoscenza medica o di una spiegazione da parte del Suo medico. Per questo motivo questo foglio fornisce anche una informazione specialistica per il suo medico, in modo che lui possa aiutarLa a comprendere.
Se ha ulteriori quesiti a proposito della sua malattia, si rivolga al Suo medico o farmacista.

Nome del Medicinale

Refludan
50 mg
lepirudina

Composizione qualitativa e quantitativa

Composizione qualitativa
Quale è il principio attivo di Refludan?

Lepirudina (INN proposto)
(Lepirudina è un prodotto DNA ricombinante derivato dalle cellule di lievito)

Che cos'altro contiene Refludan?
Mannitolo, sodio idrossido

Composizione quantitativa
Quanto principio attivo è contenuto in un flacone?

1 flacone di Refludan contiene 50 mg di lepirudina,

Forma farmaceutica e confezione

Forma farmaceutica
Che cosa è Refludan?

Refludan è una polvere per soluzioni iniettabili per iniezione o infusione.

Confezione e contenuto in peso, volume o numero di oggetti
Come è confezionato Refludan?

Confezione con 1 flacone di Refludan contenente 50 mg di lepirudina
Confezione con 10 flaconi di Refludan, contenenti ognuno 50 mg di lepirudina

Gruppo farmaco-terapeutico
Che tipo di medicinale è Refludan?

Refludan è un farmaco antitrombotico (Codice ATC: [Altri Anticoagulanti])
Gli antitrombotici sono farmaci che servono per prevenire la formazione di coaguli sanguigni (trombosi).

Nome ed indirizzo del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio
Chi è responsabile per la commercializzazione e la produzione di Refludan?

Hoechst Marion Roussel Deutschland GmbH
Site Marburg
Emil-von-Behring-Straße 76
D-35041 Marburg/Lahn
Germania

Indicazioni terapeutiche
Perchè assumere o utilizzare Refludan?

Refludan è utilizzato per la sua attività anticoagulante in pazienti adulti con trombocitopenia da eparina (heparin associated thrombocytopenia, HAT) di tipo II e malattia tromboembolica che richiede una terapia antitrombotica parenterale (per esempio endovenosa). La diagnosi di HAT di tipo II deve essere confermata da un test di laboratorio, per esempio dal test dell'attivazione delle piastrine indotta da eparina (heparin induced platelet activation assay, HIPAA).

La HAT di tipo II è una malattia che può manifestarsi dopo che Lei ha assunto medicinali contenenti eparina. Essa costituisce un determinato tipo di allergia nei confronti dell'eparina. Può produrre come risultato un numero troppo basso di piastrine (trombocitopenia) o una sfavorevole formazione di coaguli nei Suoi vasi sanguigni (trombosi). Ciò può condurre al deposito di coaguli in organi (malattia tromboembolica).

Controindicazioni
Quando Lei non deve assumere Refludan?

Lei non deve assumere Refludan se:
- E' allergico all'irudina o ad altri costituenti del Refludan.
- Se è in gravidanza o allattamento.

Informi il Suo medico se si trova in una di queste circostanze.

Generalmente Lei dovrà ricevere Refludan solo a discrezione del suo medico.
In modo particolare nel caso in cui Lei abbia tendenza all'emorragia, una accurata valutazione che stimi il rischio della somministrazione di Refludan in confronto al beneficio che se ne attende deve essere fatta dal medico curante. Pertanto, voglia cortesemente informare il Suo medico particolamente nelle seguenti circostanze:
- Recente puntura di vaso di grosso calibro o di un organo
- Anomalia dei vasi o degli organi
- Recente ictus, accidente o chirurgia che coinvolge il cervello
- Ipertensione grave non controllata (alta pressione del sangue)
- Endocardite batterica (infiammazione dell'endocardio)

- Insufficienza renale grave (malattia del rene; il Suo medico deve consultare la sezione *Dosaggio / Monitoraggio e modifiche del dosaggio di Refludan: 3*)
- Diatesi emorragica (grave tendenza alla emorragia)
- Intervento chirurgico recente ed importante
- Recente emorragia (per esempio nel cervello, stomaco/intestino, occhio, polmone)
- Segni evidenti di emorragia.

Ulteriori informazioni per il suo medico su gravidanza o allattamento:
La sicurezza del Refludan per l'uso in gravidanza o allattamento negli esseri umani non è stata stabilita.
Non è attualmente disponibile alcuna informazione sull'uso di Refludan durante l'allattamento.
Non si deve pertanto somministrare Refludan a pazienti in gravidanza o a madri che allattano al seno.

Speciali avvertenze e speciali precauzioni per l'uso
Quali precauzioni Lei deve prendere?

Voglia cortesemente notare che non deve assumere Refludan a Sua personale discrezione, poichè la Sua malattia e questo farmaco richiedono entrambi un costante controllo medico.

Per favore informi il suo medico se Lei soffre di insufficienza renale o cirrosi epatica (malattia del fegato in stato avanzato) in modo che egli riduca il dosaggio come raccomandato di seguito.
Per favore informi il suo medico anche se ha ricevuto Refludan in precedenza.

Ulteriori informazioni per il Suo medico:
- In caso di insufficienza renale si può verificare un relativo sovradosaggio anche con un regime di dosaggio standard. Quindi il tasso di infusione deve essere ridotto in caso di insufficienza renale nota o presunta (vedere *Dosaggio / Monitoraggio e modifiche del dosaggio di Refludan: 3.*). Non vi sono esperienze sull'uso di Refludan in pazienti affetti da significativa compromissione della funzione epatica. La cirrosi epatica può anche modificare l'escrezione renale della lepirudina.
- E' stata osservata la formazione di anticorpi anti irudina in circa il 40 % dei pazienti affetti da HAT di tipo II. Ciò può condurre ad un aumento dell'effetto anticoagulante della lepirudina. Pertanto è necessario uno stretto monitoraggio del aPTT durante terapia prolungata. Non è stata osservata alcuna evidenza di neutralizzazione della lepirudina né di una reazione allergica associata al test positivo per gli anticorpi.
- Re-esposizione: finora gli studi clinici hanno fornito limitate informazioni per poter dare raccomandazioni per la re-esposizione. Nessun evento avverso è stato osservato in relazione alla riesposizione di pazienti a Refludan. Tuttavia è necessario tenere sotto particolare osservazione i pazienti che ricevono un secondo trattamento con Refludan.
- L'esperienza di terapia combinata con agenti trombolitici in pazienti con HAT di tipo II è molto limitata. Poichè in questa situazione il rischio di una grave emorragia è considerevole, il dosaggio di Refludan deve essere sostanzialmente ridotto. Il dosaggio ottimale di Refludan in queste circostanze non è noto.

Interazioni con altri farmaci ed altre forme di interazioni
Quali altri medicinali possono influenzare l'effetto di Refludan?

Farmaci somministrati per via endovenosa che servono per la distruzione dei coaguli (trombolitici) o compresse che servono per prevenire la formazione dei coaguli (cumarinici) possono, se somminisrati contemporaneamente, fare aumentare il rischio di emorragie. Per favore informi il suo medico di ogni altro medicinale che Lei sta assumendo o che ha assunto in precedenza.

Ulteriori informazioni per il suo medico
Non sono stati effettuati studi specifici di interazione.

Il trattamento concomitante con trombolitici (ad esempio rt-PA o streptochinasi) può:
- aumentare il rischio di complicanze emorragiche.
- aumentare considerevolmente l'effetto del Refludan sul prolungamento dell'aPTT.

Anche il trattamento concomitante con derivati cumarinici (antagonisti della vitamina K / farmaci anticoagulanti orali) può aumentare il rischio di episodi emorragici.

Dosaggio
Quanto Refludan Lei deve assumere e quanto spesso?

Voglia cortesemente notare che non deve assumere Refludan a Sua personale discrezione, poichè la Sua malattia e questo farmaco richiedono entrambi un costante controllo medico. La dose deve essere calcolata individualmente per ciascun paziente. Anche la durata del trattamento con Refludan è individuale. Il suo medico controllerà la dose e la durata in funzione della condizione clinica, del peso corporeo e di alcuni valori di laboratorio.

Ulteriori informazioni per il suo medico:
Si prega di notare: Le raccomandazioni per il dosaggio iniziale di Refludan sono riportate di seguito. Le modifiche al dosaggio devono conseguire dal monitoraggio dell'aPTT (vedere *Monitoraggio e modifiche del dosaggio di Refludan*).

Dosaggio iniziale

Trattamento anticoagulante di pazienti adulti con HAT di tipo II e malattia tromboembolica.

- 0,4 mg/kg di peso corporeo (pc) per via endovenosa in bolo
- seguito da 0,15 mg/kg pc/ora come infusione endovenosa continua per 2 - 10 giorni o più a lungo se clinicamente necessario.

Generalmente, il dosaggio dipende dal peso corporeo del paziente (pc). Tale dosaggio è valido fino a un peso corporeo di 110 kg. In pazienti con un peso corporeo superiore a 110 kg il dosaggio non deve essere aumentato oltre la dose utilizzata per i pazienti di 110 kg di peso corporeo (vedere anche *Monitoraggio e modifiche del dosaggio di Refludan* e la sezione *Somministrazione*, tabelle 2 e 3, più avanti).

Monitoraggio e modifiche del dosaggio di Refludan

1. Raccomandazioni standard

Monitoraggio:

- Generalmente, **il dosaggio** (tasso di infusione) **dovrà essere adattato in accordo con il tempo di** tromboplastina parziale attivata, **aPTT**.
- **La prima determinazione di aPTT** deve essere eseguita **4 ore dopo l'inizio** della terapia con Refludan.
- L'**aPTT** deve essere **monitorato almeno una volta al giorno.**
- **L'intervallo di riferimento** (finestra terapeutica) per l'**aPTT**:
  - Utilizzando „Actin FS" o „Neothromtin" su coagulometri automatici l'intervallo per l'aPTT è di 1,5 - 3 volte il prolungamento dei valori normali di controllo.
  - Con altri reagenti il limite superiore della finestra terapeutica dell'aPTT deve essere ridotto a 2,5 volte il prolungamento dei valori normali di controllo.
  - Per ottenere limiti specifici ed esatti di aPTT le attrezzature di laboratorio / reagenti impiegati possono essere tarati impiegando picchi derivanti da plasma umano standardizzato con 0,15 µg/ml di lepirudina (limite inferiore) e 1,5 µg/ml di lepirudina (limite superiore).

Modifica della dose:

- **Qualsiasi valore di aPTT al di fuori di questo intervallo deve essere immediatamente confermato** prima di trarre conclusioni rispetto alla modificazione della dose, a meno che non esista una necessità clinica di agire immediatamente.
- Se il **valore di aPTT trovato è superiore** all'intervallo di riferimento, l'infusione endovenosa deve essere interrotta per due ore. Quando si riprende la velocità di infusione endovenosa deve essere ridotta del 50 % (nessun bolo aggiuntivo i.v. deve essere somministrato). L'aPTT deve essere determinato ancora 4 ore più tardi.
- Se il **valore di aPTT trovato è inferiore** all'intervallo di riferimento la velocità di infusione deve essere aumentata del 20 %. L'aPTT deve essere determinato ancora 4 ore più tardi.

2. Raccomandazioni per l'uso in pazienti per i quali è previsto il passaggio ad una terapia con anticoagulanti orali

Se per il paziente è previsto il trattamento con derivati cumarinici (antagonisti della vitamina K) come terapia anticoagulante dopo l'impiego di Refludan, la dose di Refludan deve per prima essere gradualmente ridotta al fine di raggiungere una concentrazione di aPTT esattamente sopra il valore di 1,5 prima di iniziare la terapia con anticoagulanti orali. Non appena viene raggiunto un valore INR di 2,0, la terapia con Refludan deve essere interrotta.

3. Raccomandazioni per l'uso in pazienti con compromissione della funzione renale

Poiché la lepirudina è quasi esclusivamente escreta e metabolizzata per via renale, la funzione renale individuale deve essere valutata prima della somministrazione. In caso di insufficienza renale si può verificare un sovradosaggio relativo anche con un regime di dosaggio standard. Perciò il tasso di infusione deve essere ridotto in caso di insufficienza renale nota o presunta (clearance della creatinina al di sotto 60 ml/min o valori della creatinina al di sopra di 1,5 mg/dl [133 µmol/l]).
Refludan non è stato somministrato a scopo terapeutico a pazienti affetti da HAT di tipo II con una insufficienza renale grave. Le raccomandazioni sul dosaggio di seguito riportate

sono basate su studi con dose singola in un ristretto numero di pazienti affetti da insufficienza renale. Pertanto, queste raccomandazioni sono solamente indicative.

Tutte le volte che è disponibile, l'aggiustamento della dose di mantenimento deve essere preferibilmente basato sui valori di clearance della creatinina ottenuti con un metodo affidabile (raccolta delle urine delle 24 ore). In tutti gli altri casi l'aggiustamento della dose è basato sul valore della creatinina.

In ogni caso, la dose del bolo va ridotta a 0,2 mg / kg pc.

Il tasso di infusione indicato al punto *Dose iniziale* (e sezione *Somministrazione*, tabella 3) deve essere ridotto secondo la tabella 1. Un monitoraggio aggiuntivo dell'aPTT è obbligatorio.

Tabella 1: Riduzione del tasso di infusione nei pazienti con compromissione della funzione renale

Clearance della creatinina [ml/min]	**Valori della creatinina** [mg/dl (μmol/l)]	**Dose di mantenimento aggiustata** [% della dose originale]
45 - 60	1,6 - 2,0 (141 - 177)	50 %
30 - 44	2,1 - 3,0 (178 - 265)	30 %
15 - 29	3,1 - 6,0 (266 - 530)	15 %
al di sotto di 15*	al di sopra 6,0 (530)*	evitare o INTERROMPERE l'infusione!*

* Nei pazienti sottoposti ad emodialisi o in caso di insufficienza renale acuta (clearance della creatinina al di sotto di 15 ml/min o valori della creatinina al di sopra di 6,0 mg/dl [530 μmol/l]) l'infusione di Refludan deve essere evitata o interrotta.
Solo qualora i livelli di aPTT siano tornati al di sotto del limite terapeutico inferiore (vedere *Monitoraggio e Modifiche del dosaggio di Refludan / Monitoraggio*: intervallo di riferimento), si può considerare la somministrazione di ulteriori boli per via endovenosa da 0,1 mg / kg pc a giorni alterni.

Sovradosaggio

In caso di sovradosaggio il rischio di emorragia può risultare aumentato.

Attualmente non è disponibile uno specifico antidoto contro la lepirudina. Qualora dovesse verificarsi una emorragia potenzialmente fatale e si sospettino livelli plasmatici eccessivi di lepirudina, si dovranno seguire le seguenti raccomandazioni:

- INTERROMPERE immediatamente la somministrazione di Refludan
- Determinare l'aPTT e gli altri parametri della coagulazione, come appropriato
- Determinare l'emoglobina e preparare una trasfusione di sangue
- Seguire le attuali linee-guida per la terapia dello shock.

Inoltre, i casi individuali riportati e i dati *in vitro* suggeriscono che possono essere utili in tale situazione sia l'emofiltrazione che l'emodialisi (impiegando membrane con un flusso di dialisi elevato e con un punto di separazione di 50.000 Dalton per esempio „Polysulfon F60S", „Poliamide/Polyflux-11" oppure „AN/69 HF").
I risultati di studi condotti nel maiale hanno mostrato che l'applicazione del fattore di von Willebrand (vWF, 66 UI / kg p.c.) ha ridotto marcatamente la durata dell'emorragia.

Somministrazione
Come si deve preparare e assumere Refludan?

Come precedentemente spiegato, **Lei non deve assumere (o preparare) Refludan a Sua personale discrezione.**

Pertanto le istruzioni seguenti sono riservate al medico curante ed al suo gruppo di lavoro:

Raccomandazioni generali
- La ricostituzione e l'ulteriore diluizione devono essere eseguite in condizioni sterili.
- Per la ricostituzione si deve impiegare acqua per preparazioni iniettabili o soluzione fisiologica.
- Per l'ulteriore diluizione è preferibile utilizzare soluzione fisiologica o glucosio 5 %.
- Per una ricostituzione rapida e completa, iniettare 1 ml di diluente nel flacone sotto vuoto e agitarlo delicatamente. Con la ricostituzione si ottiene una soluzione trasparente e priva di colore entro 3 minuti.
- Non utilizzare soluzioni che sono torbide o che contengono particelle.
- La soluzione ricostituita deve essere impiegata immediatamente.
- La preparazione deve essere portata a temperatura ambiente prima della somministrazione.
- Ogni soluzione non utilizzata deve essere eliminata in modo appropriato.
- Solo siringhe in polipropilene possono essere utilizzate per l'iniezione.

Incompatibilità
Refludan non deve essere miscelato con altri farmaci eccetto acqua per preparazioni iniettabili, soluzione fisiologica o glucosata al 5 %.

Preparazione di una soluzione di Refludan con una concentrazione di 5 mg/ml
Per l'iniezione di un bolo endovenoso bisogna usare una soluzione con una concentrazione di 5 mg/ml:
- Ricostituire un flacone (50 mg di Refludan) con 1 ml o di acqua per preparazioni iniettabili o di soluzione fisiologica.
- La concentrazione finale di 5 mg/ml viene ottenuta trasferendo questa soluzione in una siringa monouso sterile (con una capacità di almeno 10 ml) e diluendo ulteriormente fino ad un volume totale di 10 ml utilizzando soluzione fisiologica o glucosio 5 %.
- La soluzione finale deve essere somministrata in funzione del peso corporeo (vedere *Dosaggio*).

Preparazione di una soluzione di Refludan con una concentrazione di 2 mg/ml
Per l'infusione continua e.v., è necessaria una soluzione con una concentrazione di 2 mg/ml:
- Ricostituire due flaconi (contenenti ognuno 50 mg di lepirudina) con 1 ml ognuna utilizzando o acqua per preparazioni iniettabili o soluzione fisiologica.
- La concentrazione finale di 2 mg/ml viene ottenuta trasferendo entrambe le soluzioni un una siringa sterile monouso da perfusione (capacità di 50 ml) e diluendo ulteriormente fino ad un volume totale di 50 ml utilizzando soluzione fisiologica o glucosio al 5 %.
  La velocità di infusione del perfusore automatico deve essere regolata in funzione del peso corporeo (vedere *Dosaggio*).
- La siringa del perfusore deve essere cambiata almeno ogni 12 ore dopo il primo inizio dell'infusione.

1. Bolo endovenoso iniziale:

Per l'iniezione endovenosa in bolo è necessaria una soluzione di Refludan a *concentrazione 5 mg/ml.*
L'iniezione endovenosa deve essere eseguita **lentamente**.

Tabella 2: Esempi per l'iniezione di un volume standard secondo il peso corporeo

Peso corporeo [kg]	Volume di iniezione [ml]	
	Dosaggio 0,4 mg / kg pc	**Dosaggio 0,2 mg / kg pc**
50	4,0	2,0
60	4,8	2,4
70	5,6	2,8
80	6,4	3,2
90	7,2	3,6
100	8,0	4,0
≥110	8,8	4,4

2. Infusione endovenosa:

Per l'infusione endovenosa continua è necessaria una soluzione di Refludan a *concentrazione 2 mg/ml.*
La **velocità di perfusione automatica** (ml/ora) deve essere impostata con una modalità **secondo il peso corporeo.**

Tabella 3: Esempi per la velocità di infusione standard secondo il peso corporeo

Peso corporeo [kg]	Velocità di infusione [ml/h]	
	Dosaggio 0,15 mg / kg pc / h	**Dosaggio 0,1 mg / kg pc / h**
50	3,8	2,5
60	4,5	3,0
70	5,3	3,5
80	6,0	4,0
90	6,8	4,5
100	7,5	5,0
≥110	8,3	5,5

Effetti indesiderati
Quali effetti indesiderati può causare Refludan?

1. Le informazioni sulla sicurezza riportate di seguito sono basate su 198 pazienti affetti da HAT di tipo II trattati con Refludan:

a) Emorragie
- Emorragie dai siti di iniezione e da ferite che sanguinano sono state osservate, rispettivamente, nel 6 % e nel 9 % dei pazienti.
- Emorragia nasale (epistassi) o emorragie dello stomaco o dell'intestino si sono verificate, rispettivamente, nel 4 % e nell'1 % dei pazienti.

- Sangue nelle urine (ematuria) e sanguinamento rettale sonon stati riportati, rispettivamente, per il 7 % ed il 3 % dei pazienti.
- Emorragie intratissutali (ematomi) sono state osservate nel 7 % dei pazienti trattati con Refludan.
- Emorragia toracica conseguente a chirurgia (emotorace post-operatorio) è stata osservata nel 3 % dei pazienti.
- Emorragia polmonare ed emorragia vaginale sono state riportate rispettivamente, per l'1 % ed il 2 % dei pazienti.
- Diminuzione dei globuli rossi (anemia) o caduta del valore dell'emoglobina senza un evidente sito di emoragia si è manifestata nel 12 % dei pazienti.

Tutti gli altri eventi emorragici (emorragia esofagea, ematemesi, emoperitoneo, emottisi, gastrite emorragica, emorragia epatica, emorragia del cavo orale, petecchia, emorragia retroperitoneale) si sono verificati ciascuno in un singolo paziente.

Nei pazienti con HAT di tipo II e con malattia tromboembolica trattati con Refludan (n = 125) il tasso generale di emorragia è stato del 39 %, ed emorragie importanti sono state registrate nell'11 % dei pazienti.

b) Reazioni allergiche:
Sono state riportate reazioni allergiche, incluse reazioni cutanee (eczema, esantema maculopaulare o esantema) nel 4 % dei pazienti.

c) Altre reazioni
- Febbre è stata osservata nel 7 % dei pazienti
- Reazioni nel sito dell'iniezione si sono manifestate nello 0,5 % dei pazienti
- Insufficienza renale è stata segnalata nel 2 % dei pazienti senza evidenza di una relazione causale.

2. Ulteriori effetti indesideratii sono stati osservati in studi con più di 900 pazienti trattati con Refludan per altre indicazioni:

a) Emorragie
L'emorragia nel cervello dopo terapia che distrugge i coaguli (trombolisi) con rt-PA o streptochinasi è rara e può essere pericolosa per la vita.

b) Reazioni allergiche
Segnalazioni di reazioni allergiche che includono i termini:
- shock allergico (reazioni anafillattoidi, reazioni anafilattiche)
- prurito, orticaria, esantema maculopapulare, esantema, vampate di calore, brividi di freddo isolati
- tosse isolata, broncospasmo (difficoltà di respirare), stridore (rumore respiratorio tagliente), isolata dispnea
- edema (accumulo di acqua nel corpo) del viso, della lingua, della laringe, della superficie interna di un vaso (angioedema)

sono state documentate frequentemente.

Si prega di consultare il proprio medico nel caso che qualcosa di insolito si verifichi (specialmente se si manifestano reazioni non riportate in questo foglio).

Le categorie standard usate per la classificazione testuale delle frequenze dei CIOMS III sono:

Molto comune:	10 % o più		Non comuni (infrequenti):	0,1 - 1 %
Comuni (frequenti):	1 - 10 %		Rari:	0,01 - 0,1 %
			Molto rari:	0,01 % o inferiori

Conservazione e stabilità

Refludan deve essere conservato al di sotto di +25 °C. Non congelare.

Refludan non deve essere utilizzato dopo la data di scadenza indicata sull'astuccio e sul contenitore.

Una volta ricostituito (come descritto in *Somministrazione*) Refludan deve essere usato immediatamente.

Non usare soluzioni torbide o che contengono particelle.

Tutte le soluzioni non utilizzate devono essere eliminate in modo appropriato.

Tenere fuori della portata dei bambini

Data di approvazione/revisione
Quando è stato preparato questo foglio illustrativo, o quando gli sono state apportate le ultime modifiche?

In caso di qualsiasi ulteriore quesito, rivolgersi al proprio medico o farmacista.

98A11186

DECRETO 14 dicembre 1998.

Regime di rimborsabilità e prezzo di vendita della specialità medicinale «ORLAAM levacetilmetadolo».

Autorizzazione con procedura centralizzata europea ed inserimento nel registro comunitario dei medicinali con i numeri:

EU/1/97/041/001 ORLAAM 10 mg/ml soluzione orale 1 flacone da 500 ml uso orale; EU/1/97/041/002 ORLAAM 10 mg/ml soluzione orale 1 flacone da 120 ml - uso orale.

Titolare A.I.C. Sipaco Internacional Lda Avenida 5 de Outubro 267 6° dto 1600 Lisbon Portugal.

IL DIRIGENTE GENERALE
DELL'UFFICIO PER LE PROCEDURE AUTORIZZATIVE COMUNITARIE ED ALTRI ADEMPIMENTI
DEL DIPARTIMENTO PER LA VALUTAZIONE DEI MEDICINALI E LA FARMACOVIGILANZA

Visto il decreto legislativo n. 29 del 3 febbraio 1993 e le successive modifiche ed integrazioni;

Vista la decisione della Commissione europea del 1° luglio 1997 C(1997) 2010 recante l'autorizzazione all'immissione in commercio del medicinale per uso umano ORLAAM per la confezione da 500 ml;

Vista la decisione della Commissione europea del 16 marzo 1998 C(1998) 669 recante l'autorizzazione all'immissione in commercio del medicinale per uso umano ORLAAM per la confezione da 120 ml notificata alla Repubblica italiana il 18 marzo 1998 e pervenuta a questa amministrazione il 30 aprile 1998;

Visto il decreto legislativo n. 44 del 18 febbraio 1997 «Attuazione della direttiva 93/39 CEE che modifica le direttive 65/65, 75/318 e 75/319 CEE;

Visto l'art. 3 della direttiva 65/65 modificata dalla direttiva 93/39 CEE;

Visto il decreto legislativo 30 giugno 1993, n. 266, recante il «Riordinamento del Ministero della sanità a norma dell'art. 1, comma 1, lettera *H)* della legge 23 ottobre 1992, n. 421», con particolare riferimento all'art. 7;

Vista la legge 24 dicembre 1993, n. 537, concernente «Interventi correttivi di finanza pubblica» con particolare riferimento all'art. 8;

Visto l'art. 1, comma 41, della legge n. 662 del 23 dicembre 1996 secondo il quale le specialità medicinali autorizzate ai sensi del regolamento CEE 2309/93 sono cedute dal titolare dell'autorizzazione al Servizio sanitario nazionale ad un prezzo contrattato con il Ministero della sanità, su conforme parere della Commissione unica del farmaco, secondo i criteri stabiliti dal Comitato interministeriale per la programmazione economica (CIPE);

Vista la delibera CIPE del 30 gennaio 1997;

Visto il parere espresso in data 22-23 settembre 1998 con il quale la Commissione unica del farmaco classifica il medicinale in classe «C»;

Considerato che per la corretta gestione delle varie fasi della distribuzione, alla specialità medicinale «ORLAAM» levacetilmetadolo debba venir attribuito un numero di identificazione nazionale;

Decreta

Art. 1.

Alla specialità medicinale ORLAAM levacetilmetadolo - nelle confezioni indicate viene attribuito il seguente numero di identificazione nazionale:

ORLAAM soluzione orale 1 flacone da 500 ml - n. 033939024/E (in base 10), 10CRLJ (in base 32); ORLAAM soluzione orale 1 flacone da 120 ml - n. 033939012/E (in base 10), 10CRL4 (in base 32).

Titolare A.I.C: Sipaco Internacional Lda, Avenida 5 de Outubro 267, 6° dto 1600 Lisbon Portugal.

Art. 2.

Il medicinale ORLAAM levacetilmetadolo è classificato in classe C.

Art. 3.

È fatto obbligo all'azienda interessata di comunicare ogni variazione di prezzo o nuovo prezzo della specialità praticato nei Paesi in cui viene commercializzata e di trasmettere trimestralmente al Ministero della sanità i dati di vendita.

Art. 4.

Il presente decreto, che ha effetto dal giorno della sua pubblicazione nella *Gazzetta Ufficiale* della Repubblica italiana, sarà notificato alla ditta Sipaco Internacional Lda - Avenida 5 de Outubro 267 - 6° dto 1600 Lisbon Portugal titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio.

Roma, 14 dicembre 1998

Il capo del dipartimento: MARTINI

ALLEGATO I
RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

ORLAAM

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni flacone da 120 ml e 500 ml di ORLAAM contiene 10 mg/ml di cloridrato di levacetilmetadolo in soluzione.

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione orale.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

ORLAAM è indicato per la cura sostitutiva di mantenimento della dipendenza agli oppiacei negli adulti, precedentemente trattati con metadone, nell'ambito di un programma di trattamento completo in cui siano comprese terapie mediche, sociali e psicologiche.

ORLAAM va somministrato sotto il controllo di medici esperti nella cura della tossicodipendenza e, se possibile, in centri specializzati nel trattamento di quest'ultima.

ORLAAM non è inteso per uso domestico.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Schemi Posologici :
Le dosi consigliate vanno prese a giorni alterni o 3 volte a settimana, di solito lunedì, mercoledì e venerdì oppure martedì, giovedì e sabato.

È possibile che in alcuni pazienti ORLAAM non provochi la scomparsa totale dei sintomi di astinenza per 72 ore. Per tali soggetti sono disponibili varie opzioni terapeutiche: (1) ulteriore aiuto e spiegazione del motivo degli effetti; (2) aumentare la dose somministrata prima dell'intervallo di 72 ore (vedere Mantenimento); (3) somministrare il medicinale a giorni alterni.

Preparazione al Trattamento:
Affinché la preparazione al trattamento sia rapida e priva di rischi, è necessario prima somministrare ai pazienti metadone per titolazione fino ad arrivare a una dose efficace, quindi passare a ORLAAM dopo qualche settimana di terapia con metadone.

Metadone ed ORLAAM non devono essere usati in maniera alternata (ad esempio ORLAAM durante il fine settimana). ORLAAM non deve essere somministrato giornalmente.

Passaggio dal Metadone:
Il passaggio dal metadone a ORLAAM va effettuato con un'unica dose; il passaggio completo a ORLAAM è più semplice ed è preferibile a regimi più complessi in cui si dovrebbero aumentare gradualmente le dosi di ORLAAM e diminuire quelle di metadone.

Per i pazienti in terapia di mantenimento con metadone, dei quali si conosce il livello di tolleranza, la dose iniziale consigliata di ORLAAM per tre volte a settimana è da 1,2 a 1,3 volte superiore alla dose di mantenimento giornaliera di metadone che viene sostituita. Questa dose iniziale non deve andare oltre i 120 mg e quelle successive (di solito deve esserci una variazione da 5 a 10 mg ogni seconda o terza dose), somministrate a intervalli di 48 o 72 ore, vanno regolate a seconda della risposta clinica.

Se sono passate più di 48 ore dall'ultima dose di metadone, la prima dose di ORLAAM va somministrata in base alla valutazione clinica e/o tossicologica del paziente da parte del medico.

Mantenimento:
La maggior parte dei pazienti vengono stabilizzati su dosi che vanno da 60 a 90 mg, somministrate tre volte a settimana. È possibile che per le donne siano necessarie dosi più alte, sebbene queste vadano somministrate con precauzione.

È raro che si renda necessario un dosaggio supplementare nelle 72 ore di intervallo tra le dosi. Qualora si dovesse somministrare il farmaco il lunedì, mercoledì e venerdì a un paziente che accusa sintomi di astinenza la domenica, è consigliabile aumentare la dose del venerdì con incrementi di 5 o 10 mg, fino al 40% della dose del lunedì/mercoledì o fino a un massimo di 140 mg.

La quantità massima di ORLAAM consigliata per qualsiasi paziente è di 140-140-140 mg o 130-130-180 mg tre volte a settimana. Eccezionalmente, può essere 140 mg a giorni alterni.

Ripresa Dopo aver Omesso una Dose di ORLAAM:

1) Se un paziente si presenta per ricevere una dose il giorno dopo averne omessa una, basta spostare di un giorno lo schema posologico per il resto della settimana, dando le stesse dosi normali e riprendendo il normale lo schema posologico la settimana successiva.

2) Se un paziente omette una dose e si presenta il giorno in cui dovrebbe prendere la dose successiva, nella maggior parte dei casi la dose normale viene tollerata bene, anche se in casi particolari può essere consigliata una dose ridotta.

Ripresa Dopo aver Omesso più di Una Dose di ORLAAM:
Il dosaggio va ripreso inizialmente con 1/2 o 3/4 della dose di ORLAAM precedente, aumentando in seguito di 5 fino a 10 mg ogni giorno di dosaggio (a intervalli di 48 o 72 ore) fino a quando non si raggiunge la dose di mantenimento precedente. I pazienti che non hanno preso ORLAAM per più di una settimana (3 dosi) devono riprendere la cura dall'inizio.

Passaggio da ORLAAM al Metadone:
I pazienti in terapia di mantenimento con ORLAAM possono passare direttamente al metadone. Si consiglia di iniziare il metadone con una dose giornaliera pari all'80% della dose di ORLAAM che viene sostituita. La dose iniziale di metadone non deve essere somministrata prima delle 48 ore che seguono l'ultima dose di ORLAAM. La dose giornaliera successiva di metadone può essere aumentata o diminuita di 5 fino a 10 mg per controllare i sintomi di astinenza o quelli, meno frequenti, di stato di sedazione eccessivo, in base alle osservazioni cliniche.

Disintossicazione da ORLAAM:
L'esperienza di disintossicazione sistematica dei pazienti da ORLAAM è limitata; sono stati portati a termine con successo programmi sia di riduzione graduale (dal 5 al 10% a settimana) che di sospensione improvvisa. La decisione di interrompere la terapia con ORLAAM va presa nell'ambito di un programma di trattamento completo.

Un paziente ha più probabilità di potersi astenere dall'uso di stupefacenti se si cerca di interrompere la cura dopo il conseguimento di obiettivi comportamentali e se l'interruzione è accompagnata da un adeguato sostegno non farmacologico.

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità al ORLAAM
- Disturbi respiratori da moderati a gravi
- Bambini al di sotto dei 15 anni
- Allattamento (vedere la sezione 4.6 Uso durante la gravidanza e l'allattamento)
- Gravidanza (vedere la sezione 4.6 Uso durante la gravidanza e l'allattamento)
- Disturbi renali da moderati a gravi
- Disturbi epatici da moderati a gravi
- Trattamento con antagonisti o agonisti/antagonisti dei narcotici (salvo per il trattamento di sovradosaggi)
- Trattamento con inibitori della monoamminoossidasi
- Pazienti con prolungamento accertato o sospetto dell'intervallo QT o con squilibrio elettrolitico, in particolare ipokalemia
- Bradicardia clinicamente rilevante
- Trattamento con antiaritmici di classe I e III

4.4 Speciali avvertenze e opportune precauzioni d'impiego

AVVERTENZE:

L'uso di ORLAAM è consigliato esclusivamente per i casi di dipendenza da oppiacei.

ORLAAM è stato studiato solo in un regime di dosaggio di tre volte a settimana o a giorni alterni. Il dosaggio giornaliero di routine, dopo che un paziente ha iniziato la cura con ORLAAM, è pericoloso. La somministrazione giornaliera di ORLAAM ha portato ad un accumulo eccessivo del medicinale e il rischio di sovradosaggio fatale.

I pazienti vanno avvertiti che l'attività massima di ORLAAM non è immediata e che la combinazione con altre sostanze psicoattive, compreso l'alcool, può provocare un sovradosaggio fatale, soprattutto con le prime dosi di ORLAAM, sia all'inizio della cura che dopo un intervallo nel trattamento.

Alcuni test clinici hanno dimostrato che ORLAAM induce un prolungamento dell'intervallo QT, indicando quindi un rischio di torsione di punta. Nei pazienti in cui il vantaggio potenziale di ORLAAM è considerato superiore al rischio potenziale di torsione di punta, occorre eseguire un ECG prima dell'inizio e dopo due settimane di trattamento per individuare e quantificare l'effetto di ORLAAM sull'intervallo QT. Allo stesso modo, si consiglia di effettuare un ECG prima di aumentare la posologia.

È necessario effettuare uno screening del farmaco con analisi delle urine a intervalli regolari.

PRECAUZIONI:

Da usare con estrema cautela nei seguenti casi:

Pazienti ad Alto Rischio: I tentativi di suicidio con oppiacei, soprattutto in combinazione con antidepressivi triciclici, alcool e altri agenti attivi sul sistema nervoso centrale, fanno parte del modello clinico di dipendenza. È bene considerare una valutazione e una pianificazione del trattamento personalizzate, compreso il ricovero in ospedale, per quei pazienti che continuano a fare un uso incontrollato di farmaci e a mostrare un comportamento ad alto rischio nonostante una farmacoterapia adeguata.

Lesioni al Capo e Aumento della Pressione Intracranica: Gli effetti di depressione respiratoria dei narcotici e la loro capacità di innalzare la pressione del liquido cerebrospinale possono essere esagerati in presenza di un aumento della pressione intracranica. Visto il suo profilo di μ-agonista, ORLAAM va utilizzato in tali pazienti con estrema cautela e solo se ritenuto veramente necessario.

Asma e Altre Condizioni Respiratorie: Come tutti gli altri oppiacei ORLAAM va usato con cautela nei pazienti affetti da asma, malattie polmonari ostruttive croniche o cuore polmonare, e in soggetti con una riserva respiratoria considerevolmente ridotta, depressione respiratoria preesistente, ipossia o ipercapnia. In tali pazienti, persino le normali dosi terapeutiche di narcotici possono provocare una diminuzione dell'istinto respiratorio e allo stesso tempo aumentare la resistenza delle vie respiratorie fino all'apnea. Asma, eruzioni cutanee ed eosinofilia preesistenti possono aggravarsi in pazienti che vanno soggetti a tali fenomeni atopici (vedere la sezione 4.3 Controindicazioni).

Pazienti Particolarmente a Rischio: Gli oppiacei vanno somministrati con cautela e con una dose iniziale ridotta a certi pazienti, come gli anziani o le persone debilitate, e coloro che sono affetti da ipertrofia prostatica o stenosi uretrale. I pazienti affetti da diabete mellito preesistente, o che hanno una predisposizione allo stesso, possono andare soggetti a un aumento della glicemia durante la terapia con ORLAAM. Nei pazienti affetti da leggeri disturbi epatici o renali la posologia iniziale va ridotta e le dosi vanno regolate con cautela.

Condizioni Addominali Acute: Come nel caso di altri μ-agonisti, il trattamento con ORLAAM può oscurare la diagnosi o il decorso clinico di pazienti affetti da condizioni addominali acute.

Uso in Tossicodipendenti al di Sotto dei 18 Anni: Non si è ancora studiato l'uso di ORLAAM in tossicodipendenti al di sotto dei 18 anni. Il medico curante deve sorvegliare attentamente la somministrazione del medicinale in questa fascia di popolazione.

4.5 Interazioni con altri medicinali e interazioni di qualsiasi altro genere

Non sono stati condotti studi sulle interazioni negli esseri umani

Pazienti che Abusano di Farmaci e Alcool - I pazienti che fanno abuso di sedativi, tranquillanti, propossifene, antidepressivi, benzodiazepine e alcool devono essere avvertiti del rischio di grave sovradosaggio se si assumono queste sostanze mentre si è in terapia di mantenimento con ORLAAM.

Interazione con Antagonisti dei Narcotici, Agonisti/Antagonisti Misti, Agonisti Parziali e Agonisti Puri - Come nel caso degli altri agonisti della morfina, i pazienti in terapia di mantenimento con ORLAAM possono andare incontro a sintomi di astinenza quando vengono somministrati loro degli agonisti puri dei narcotici, agonisti/antagonisti misti o agonisti parziali (vedere la sezione 4.3 Controindicazioni). Il naloxone è controindicato in combinazione con ORLAAM, salvo per il trattamento di sovradosaggi. Inoltre, agonisti come la meperidina e il propossifene, che sono N-demetilati in metaboliti eccitatori a lunga azione, non vanno usati in pazienti che prendono ORLAAM, poiché sarebbero inefficaci a meno che non siano somministrati a dosi talmente alte da rendere inaccettabile il rischio di effetti tossici dei metaboliti.

Anestesia e Analgesia - I pazienti che prendono ORLAAM sviluppano un livello di tolleranza agli oppiacei simile a quello dei pazienti a cui viene somministrato metadone. Gli anestesisti e gli altri medici devono essere pronti a gestire il paziente di conseguenza.

Inibitori della Monoamminoossidasi - La somministrazione contemporanea può provocare stimolazione o depressione del sistema nervoso centrale (vedi sezione 4.3 Controindicazioni).

L'effetto clinico della combinazione di ORLAAM con un induttore/inhibitore degli enzimi microsomiali è imprevedibile per quanto riguarda sia l'efficacia che la sicurezza di entrambi i prodotti (vedere sotto).

Induttori degli Enzimi Microsomiali - Si è constatato che la rifampicina produce una notevole riduzione (50%) dei livelli sierici di metadone, provocando la comparsa di sintomi di astinenza in pazienti ben stabilizzati con una terapia di mantenimento a base di metadone. Sono stati osservati effetti simili sui livelli sierici di metadone con la carbamazepina, il fenobarbitale e la fenitoina. Dal momento che ORLAAM è metabolizzato in un metabolita più attivo (nor-levacetilmetadolo), la

somministrazione di questi farmaci può aumentare il picco di attività di ORLAAM e/o abbreviarne la durata d'azione.

Inibitori degli Enzimi Microsomiali - L'eritromicina, la cimetidina, gli antifungini (il ketoconazolo o l'itraconazolo), gli inibitori della proteasi (ritonavir, indinavir) e la ciclosporina inibiscono il metabolismo epatico e possono rallentare l'insorgenza, diminuire l'attività e/o aumentare la durata d'azione di ORLAAM. Si consiglia di trattare con particolare cautela e osservare attentamente i pazienti a cui vengono somministrati questi farmaci per capire tempestivamente se c'è bisogno di modificare la dose o l'intervallo di dosaggio.

Non si sono ancora stabilite la sicurezza e l'efficacia di ORLAAM con l'uso concomitante di contraccettivi orali. Se si ritiene l'impiego di ORLAAM neccessario, va usato un metodo di contraccezione alternativo (es. metodo di barriera).

4.6 Uso durante la gravidanza e l'allattamento
(vedere la sezione 4.3 Contraindicazioni e la sezione 5.3 Dati preclinici di sicurezza)

Uso in Gravidanza - In assenza di informazioni sufficienti riguardanti gli effetti di ORLAAM sulle gestanti, e visti gli effetti embriotossici osservati in studi su animali, l'uso durante la gravidanza è controindicato.

Travaglio e Parto - Non si conoscono gli effetti di ORLAAM sul travaglio e sul parto. Come altri oppiacei μ-agonisti, tuttavia, ORLAAM dovrebbe produrre una depressione respiratoria e una possibile sindrome da dipendenza neonatale con un'insorgenza ritardata dei sintomi di astinenza. Si sconsiglia l'uso di ORLAAM durante il travaglio e il parto.

Donne in Fase di Allattamento - In assenza di informazioni sull'escrezione di levacetilmetadolo o dei suoi metaboliti nel latte umano, le donne in cura con ORLAAM non devono allattare.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchine

L'uso di ORLAAM può causare sonnolenza ed euforia. Tali sintomi possono anche insorgere quando ORLAAM viene preso con alcool o insieme a composti che provocano depressione del sistema nervoso centrale. Ai pazienti va detto di non guidare veicoli o usare macchine.

4.8 Effetti indesiderati

Reazioni di Astinenza di Heroina o Metadone - I pazienti che si presentano per essere trattati con ORLAAM spesso sono in fase di astinenza da eroina o altri oppiacei e possono presentare i tipici sintomi di astinenza, che vanno distinti dagli effetti collaterali di ORLAAM. Il controllo di tali sintomi è un obiettivo primario della terapia. Tuttavia, a causa della lenta insorgenza e delle lunghe emivite del levacetilmetadolo, del nor-levacetilmetadolo e del dinor-levacetilmetadolo, aumenti di dosaggio troppo aggressivi per controllare questi sintomi di astinenza con ORLAAM possono tramutarsi in un sovradosaggio.

Segni e Sintomi di Eccesso di ORLAAM - L'interazione tra lo sviluppo e il mantenimento della tolleranza agli oppiacei e il dosaggio di ORLAAM può essere complessa. Si consiglia di ridurre le dosi nei casi in cui i pazienti sviluppino segni e sintomi di effetti eccessivi di ORLAAM. In questo caso i pazienti accusano uno stato di eccitazione, perdita di concentrazione, sonnolenza e, possibilmente, vertigini in posizione eretta.

Sintomi da Sospensione o Basso Dosaggio di ORLAAM - Se la dose di ORLAAM è troppo bassa, i pazienti possono accusare sintomi di astinenza (congestione nasale, sintomi addominali, diarrea, dolori muscolari, ansietà) durante l'intervallo di dosaggio di 72 ore. I medici devono essere pronti a cambiare la dose o lo schema posologico se i pazienti accusano sintomi di astinenza durante il fine settimana, l'ultimo giorno dell'intervallo di dosaggio di 72 ore.

Sono stati osservati i seguenti eventi avversi:

Incidenza superiore all'1%

Generali	- Astenia, dolori alla schiena, brividi, edema, vampate di calore, sindrome influenzale e malessere, farmacodipendenza.
Gastrointestinale	- Dolori addominali, costipazione, diarrea, bocca secca, nausea e vomito.
Muscoloscheletrico	- Artralgia.
Sistema nervoso	- Sogni anomali, ansietà, riduzione degli impulsi sessuali, depressione, euforia, cefalea, ipoestesia, insonnia, nervosismo, sonnolenza.
Respiratorio	- Tosse, rinite e sbadigli.
Cute/annessi	- Eruzioni cutanee, sudore.
Sensi	- Vista annebbiata.
Urogenitale	- Difficoltà di eiaculazione, impotenza.

Incidenza inferiore all'1%

Cardiovascolare	- Ipotensione ortostatica, prolungamento dell'intervallo QT con conseguente aumento del rischio di aritmia (es. torsione di punta), variazioni aspecifiche del tratto ST e dell'onda T.
Muscoloscheletrico	- Mialgia.
Sensi	- Lacrimazione.
Epatico	- Epatite e test anomali della funzione epatica
Urogenitale	- Amenorrea, piuria.

4.9 Sovradosaggio

Segni e Sintomi: Tutti i casi di sovradosaggio di ORLAAM si sono verificati durante la somministrazione di più farmaci. Il sovradosaggio di ORLAAM, somministrato come unico farmaco, è sempre stato provocato da un dosaggio (giornaliero) troppo frequente o da un sovradosaggio involontario. Il rischio di sovradosaggio riguarda soprattutto le persone che non tollerano gli oppiacei, poiché in tali soggetti una dose di 20 fino a 40 mg di ORLAAM può provocare sonnolenza e una dose iniziale maggiore può trasformarsi in un grave sovradosaggio. Generalmente i soggetti tolleranti non mostrano sintomi, a meno che non vengano somministrate dosi maggiori.

Nel caso di un sovradosaggio di ORLAAM, come per gli altri oppiacei μ-agonisti, sono da aspettarsi i seguenti segni e sintomi: depressione respiratoria, estrema sonnolenza che si trasforma in stupore o coma, restringimento massimo pupillare, flaccidità del muscolo scheletrico, cute fredda e vischiosa, bradicardia e ipotensione. In gravi casi di sovradosaggio si può avere apnea, collasso circolatorio, edema polmonare, arresto cardiaco e decesso.

Trattamento: In caso di sovradosaggio di ORLAAM, proteggere le vie respiratorie del paziente e aiutare la ventilazione e la circolazione. L'assorbimento di ORLAAM nel tubo gastrointestinale può essere ridotta mediante svuotamento gastrico e/o somministrazione di solfato di sodio come lassativo, insieme a carbone attivo (nei pazienti in stato di coscienza ridotta, è necessario proteggere le vie respiratorie quando si esegue lo svuotamento gastrico o si somministra carbone). È improbabile che la diuresi forzata, la dialisi peritoneale, l'emodialisi o l'emoperfusione di carbone siano benefici nei casi di sovradosaggio di ORLAAM, vista la sua alta liposolubilità e il suo esteso volume di distribuzione.

Nella gestione dei casi di sovradosaggio di ORLAAM, il medico deve considerare la possibilità di assunzione di più farmaci, interazione tra farmaci ed eventuali farmacocinetiche insolite nel paziente. Si può somministrare naloxone per antagonizzare gli effetti degli oppiacei, ma in questo caso occorre proteggere le vie respiratorie perché questo potrebbe provocare vomito. Se possibile, il naloxone deve essere titolato fino al raggiungimento dell'effetto clinico, anziché somministrato sotto forma di un unico grosso bolo, poiché la rapida inversione degli effetti degli oppiacei, causata da grosse dosi di

naloxone, può provocare gravi e improvvisi effetti di astinenza tra cui instabilità cardiaca. Se un paziente ha ricevuto in tutto 10 mg di naloxone senza alcuna risposta clinica, la diagnosi di sovradosaggio di oppiacei è improbabile.

Se il paziente invece risponde al naloxone, il medico deve ricordarsi che la durata dell'attività di ORLAAM è molto più lunga (giorni) di quella del naloxone (minuti) ed è possibile che si renda necessario un dosaggio ripetuto o un'infusione endovenosa continua di naloxone. L'uso orale di naloxone in queste circostanze non è consigliato perché potrebbe far precipitare i sintomi prolungati di astinenza di oppiacei.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Gruppo farmacoterapeutico: analgesico oppioide, codice ATC: NO2AC

Il levacetilmetadolo è un agonista sintetico degli oppiacei le cui azioni sono qualitativamente simili a quelle della morfina (un μ-agonista prototipico). Con l'uso ripetuto si sviluppa tolleranza a questi effetti.
Il levacetilmetadolo produce i suoi effetti clinici nel trattamento dell'abuso di oppiacei attraverso due meccanismi: innanzi tutto, ORLAAM è un cross-sostituto degli oppiacei del genere tipo della morfina e quindi elimina i sintomi di astinenza in soggetti dipendenti da oppiacei; in secondo luogo, la somministrazione cronica per via orale del ORLAAM può produrre una tolleranza sufficiente a bloccare l'"euforia" soggettiva di dosi normali di oppiacei somministrati per via parenterale.

La durata d'azione di un'unica dose di ORLAAM è il risultato della somma dell'attività oppioide del capostipite della famiglia farmacologica e dei suoi metaboliti. Gli effetti oppioidi di un'unica dose di ORLAAM somministrata per via orale insorgono in media da 2 a 4 ore dopo l'ingestione; la durata d'azione va da 48 a 72 ore (in base alla misurazione del restringimento pupillare e alla soppressione dei segni d'astinenza). Dosi individuali di 30 fino a 60 mg di ORLAAM per via orale eliminano i segni di astinenza per 24 fino a 48 ore in soggetti in terapia di mantenimento con forti dosi di morfina bruscamente interrotte. A dosi maggiori (80 mg e oltre), i segni di astinenza possono scomparire anche per 48-72 ore nella maggior parte dei soggetti.

La somministrazione cronica di 70 fino a 100 mg di ORLAAM per via orale tre volte a settimana produce una tolleranza sufficiente a bloccare l'"euforia" di una dose di 25 mg di eroina somministrata per via endovenosa per un massimo di 72 ore; il mantenimento con dosi minori (50 mg) di ORLAAM produce un blocco solamente parziale per lo stesso periodo di tempo.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento:

Il levacetilmetadolo viene assorbito rapidamente da una soluzione presa per via orale. I livelli plasmatici possono essere individuati entro 15-30 minuti dall'ingestione e raggiungono il loro apice entro 1,5-2 ore allo stato stazionario.

Metabolismo ed Eliminazione:

Il levacetilmetadolo si metabolizza al primo passaggio nel suo metabolita demetilato nor-levacetilmetadolo, che viene successivamente N-demetilato in dinor-levacetilmetadolo. Entrambi i metaboliti sono attivi e contribuiscono all'intensità e alla durata dell'attività clinica di ORLAAM. Mentre la N-demetilazione mediante CYP 3A4 rappresenta la via principale di metabolismo, vi sono anche percorsi di eliminazione secondari tra cui l'escrezione diretta e la deacetilazione in metadolo, nor-metadolo e dinor-metadolo.

Popolazioni speciali :

Anziani

Non sono disponibili dati di farmacocinetica relativi a pazienti anziani.

Sesso

I soggetti di sesso maschile hanno mostrato una tendenza a convertire più lentamente il levacetilmetadolo in nor-levacetilmetadolo, il che può alterare il profilo di concentrazione plasmatica del ORLAAM e dei suoi metaboliti oppioidi attivi. I medici devono considerare una possibile differenza in base al sesso.

Malattie Epatiche e Renali

Non sono ancora stati condotti studi di farmacocinetica in soggetti con insufficienze epatiche o malattie renali clinicamente gravi. Sia la farmacocinetica che la farmacodinamica degli agonisti degli oppiacei possono essere alterate in tali soggetti.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Il potenziale genotossico del levacetilmetadolo non è stato studiato in maniera adeguata. Alcuni studi hanno rivelato un effetto genotossico.

Il levacetilmetadolo ha provocato tumori all'utero e alla tiroide, nonché leucemia, in studi a lungo termine condotti sui roditori. Non si conesce la rilevanza clinica di tali conclusioni.

La somministrazione di levacetilmetadolo non ha provocato effetti teratogeni negli animali ma si è rivelata embriotossica. Ad ogni modo, dati i suoi effetti farmacologici, l'esposizione al levacetilmetadolo in utero o durante l'allattamento ha provocato una riduzione della vitalità e crescita dei cuccioli di ratto.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Metilparaben, propilparaben, acido cloridrico e acqua purificata.

6.2 Incompatibilità

Non identificate.

6.3 Periodo di validità

- Periodo di validità del prodotto nella confezione in vendita: due anni
- Periodo di validità dopo diluizione secondo le direzioni: da usare entro 48 ore
- Periodo di validità una volta aperta la confezione: 28 giorni

6.4 Speciali precauzioni per la conservazione

Conservare a temperatura ambiente controllata (15-25°C), non esporre alla luce diretta del sole.

6.5 Natura e contenuto della confezione

La soluzione orale di ORLAAM (10 mg/ml) è un liquido chiaro e trasparente contenuto in flaconi di plastica da 120 ml e 500 ml.

6.6 Istruzioni per l'impiego e la manipolazione, e per l'eliminazione del medicinale non utilizzato o dei rifiuti derivati da tale medicinale (se necessario)

Poiché ORLAAM è classificato come narcotico, vanno prese adeguate misure di sicurezza per proteggerne le scorte, e misure appropriate devono essere prese per l'eliminazione del prodotto.

ORLAAM viene diluito prima di essere somministrato e deve essere mescolato con un diluente leggermente acido (ad esempio succo di frutta o bevanda analcolica carbonata) immediatamente prima di essere dispensato. La soluzione diluita è stabile per un massimo di 48 ore a temperatura ambiente. Il flacone va gettato 28 giorni dopo averlo aperto.

ORLAAM è compatibile con i materiali utilizzati nella maggior parte dei dispensari.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

SIPACO INTERNACIONAL, Lda.
Avenida 5 de Outubro, 267 - 6° dto
1600 LISBONA
PORTGALLO

8. NUMERO DI ISCRIZIONE NEL REGISTRO COMUNITARIO DEI MEDICINALI

EU/1/97/041/001

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

1 luglio 1997

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

ALLEGATO II
TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALLA PRODUZIONE RESPONSABILE DELL'IMPORTAZIONE E DEL RILASCIO DEI LOTTI DI FABBRICAZIONE E CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZAZIONE

A. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALLA PRODUZIONE

Produttore responsabile dell'importazione e del rilascio dei lotti di fabbricazione nello Spazio economico europeo:

Sipaco Internacional Lda., Avenida 5 de Outubro, 267 - 6^{e} dto, 1600 Lisbona, Portogallo.
Autorizzazione alla produzione rilasciata il 13 dicembre 1996, dall'Instituto Nacional de Farmacia e do Medicamento (INFARMED), Parque de Saude de Lisboa, Av. do Brasil, 53, 1700 Lisbona, Portogallo.

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZAZIONE

Medicinale soggetto a prescrizione medica speciale e limitativa.

ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

A. ETICHETTATURA

ORLAAM

Cloridrato di levacetilmetadolo
10 mg/ml

Eccipienti: Metilparaben, propilparaben

Soluzione orale
120 ml per flacone

Uso orale

Tenere fuori della portata dei bambini

Medicinale soggetto a prescrizione medica

Conservare a 15 °C - 25 °C
Tenere al riparo dalla luce diretta del sole

Da usarsi entro 28 giorni una volta aperto.

Diluire ogni dose appena prima di dispensarla.
Da usarsi entro 48 ore una volta diluito.
Per istruzioni, si prega di leggere attentamente il foglio illustrativo.

Titolare dell'Autorizzazione:
SIPACO INTERNACIONAL, Lda
Avenida 5 de Outubro 267 - 6° dto
1600 LISBONA
PORTOGALLO

Numero di Iscrizione nel Registro Comunitario dei Medicinali:
Numero del lotto di fabbricazione:
Data di scadenza: Mese / Anno

La manipolazione dei rifiuti derivati dal medicinale va affidata al farmacista.

Imballaggio esterno

ORLAAM

Cloridrato di levacetilmetadolo
10 mg/ml

Eccipienti: Metilparaben, propilparaben

Soluzione orale
500 ml per flacone

Uso orale

Tenere fuori della portata dei bambini

Medicinale soggetto a prescrizione medica

Conservare a 15 °C - 25 °C
Tenere al riparo dalla luce diretta del sole

Da usarsi entro 28 giorni una volta aperto.

Diluire ogni dose appena prima di dispensarla.
Da usarsi entro 48 ore una volta diluito.
Per istruzioni, si prega di leggere attentamente il foglio illustrativo.

Titolare dell'Autorizzazione:
SIPACO INTERNACIONAL, Lda
Avenida 5 de Outubro 267 - 6° dto
1600 LISBONA
PORTOGALLO

Numero di Iscrizione nel Registro Comunitario dei Medicinali:
Numero del lotto di fabbricazione:
Data di scadenza: Mese / Anno

La manipolazione dei rifiuti derivati dal medicinale va affidata al farmacista.

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

ORLAAM

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Principio attivo: cloridrato di levacetilmetadolo: 10 mg/ml
Eccipienti: metilparaben, propilparaben, acido cloridrico e acqua purificata.

3. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Soluzione orale. Flacone da 120 ml e 500 ml.

4. CATEGORIA FARMACOTERAPEUTICA

Analgesico oppiaceo

5. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO E DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALLA PRODUZIONE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI DI FABBRICAZIONE, SE DIVERSI

Sipaco Internacional Lda., Av. 5 de Outubro 267 - 6° dto, 1600 Lisbona, Portogallo

6. INDICAZIONI TERAPEUTICHE

Questo prodotto è riservato per la cura sostitutiva di mantenimento della farmaco-dipendenza agli oppiacei, in seguito a terapia con metadone, nell'ambito di un programma di trattamento completo in cui siano comprese terapie mediche, sociali e psicologiche, in base a un accordo tra il paziente e il medico.

7. INFORMAZIONI NECESSARIE PRIMA DELL'USO DEL MEDICINALE

ORLAAM non è inteso per uso domestico. Deve essere somministrato sotto controllo del medico e, se possibile, in centri specializzati.

Questo medicinale NON DEVE ESSERE USATO nei seguenti casi:

- Ipersensibilità a ORLAAM
- Disturbi respiratori da moderati a gravi
- Bambini sotto i 15 anni di età
- Donne in fase di allattamento
- Donne in gravidanza
- Disturbi renali da moderati a gravi
- Disturbi epatici da moderati a gravi
- Pazienti trattati con antagonisti o agonisti/antagonisti dei narcotici (salvo per il trattamento di sovradosaggi)
- Trattamento con certi antidepressivi
- Pazienti con anomalie dell'ECG accertate o sospette (prolungamento dell'intervallo QT)
- Condizioni che aumentano il rischio di aritmia cardiaca (basso livello di potassio, battito cardiaco lento, uso di farmaci antiaritmici)

IN CASO DI DUBBIO, È ASSOLUTAMENTE NECESSARIO CHIEDERE IL PARERE DEL MEDICO O DEL FARMACISTA.

Speciali avvertenze:

- La somministrazione giornaliera di questo prodotto è pericolosa a causa dell'eccessivo accumulo del farmaco e del rischio di sovradosaggio fatale.
- Il picco di attività del prodotto non è immediato. L'uso o abuso di altre sostanze psicoattive, compreso l'alcool, può provocare un sovradosaggio fatale, soprattutto con le prime dosi di ORLAAM, sia durante l'inizio che dopo un'interruzione del trattamento.
- Il prodotto può provocare farmacodipendenza.
- Il prodotto può aumenatre il rischio di aritmia cardiaca.

Il medicinale va usato CON CAUTELA in presenza di certe condizioni:

- Asma o altre affezioni polmonari croniche
- Allergie preesistenti
- Malattie epatiche
- Malattie renali
- Ipotiroidismo
- Morbo di Addison
- Ingrossamento della prostata o problemi di minzione
- Diabete mellito

IN CASO DI DUBBIO, CHIEDERE SENZA ESITAZIONI IL PARERE DEL MEDICO O DEL FARMACISTA

Interazione con altri medicinali e interazioni di qualsiasi altro genere:

- L'uso del ORLAAM con sedativi, tranquillanti, propossifene e antidepressivi può aumentare il rischio di sovradosaggio e va sottoposto a stretta sorveglianza medica.

PER EVITARE POSSIBILI INTERAZIONI TRA PIÙ MEDICINALI, OCCORRE INFORMARE IL MEDICO O IL FARMACISTA DI EVENTUALI TRATTAMENTI CONCOMITANTI O RECENTI.

Mentre si è in cura con ORLAAM non vanno presi altri oppioidi o narcotici, poiché questo può provocare un grave sovradosaggio:

- Il consumo di bevande alcoliche o medicinali contenenti alcool è da evitare.
- ORLAAM può ridurre l'efficacia dei contracettivi orali. Si consiglia quindi di usare un altro metodo di contraccezione (es. metodo della barriera).

Gravidanza e allattamento:

L'uso di questo prodotto è controindicato in gravidanza.

Le donne in cura con ORLAAM non devono allattare.

Guida di veicoli e uso di macchine:

La somministrazione di ORLAAM può causare sonnolenza o euforia, sintomi che possono essere intensificati dall'uso di alcol o altri farmaci. Se il prodotto ha effetto sui riflessi o sul comportamento, non guidare veicoli e non usare macchine.

8. ISTRUZIONI PER UNA CORRETTA UTILIZZAZIONE

Posologia:

Il dosaggio di ORLAAM è personalizzato e viene adeguato progressivamente sotto sorveglianza medica in base alle necessità del paziente.
SEGUIRE RIGOROSAMENTE LE ISTRUZIONI RIPORTATE NELLA PRESCRIZIONE DEL MEDICO.
L'efficacia del prodotto dipende:

- dalla posologia,
- dalla associazione della terapia medica, sociale, psicologica e riabilitativa.

Somministrazione:

IL PRODOTTO VIENE DILUITO APPENA PRIMA DI ESSERE DISPENSATO PER LA SOMMINISTRAZIONE ORALE E DEVE ESSERE MESCOLATO CON UN DILUENTE LEGGERMENTE ACIDO COME IL SUCCO DI FRUTTA O UNA BEVANDA ANALCOLICA CARBONATA.

Frequenza e distribuzione nel tempo della somministrazione:

Il medicinale va somministrato in un'unica dose a giorni alterni o tre volte a settimana, secondo le indicazioni del medico prescrivente. Non prendere dosi giornaliere.
SEGUIRE RIGOROSAMENTE LE ISTRUZIONI RIPORTATE NELLA PRESCRIZIONE DEL MEDICO.

Cosa fare se si sono omesse una o più dosi:

Se si sono omesse una o più dosi del prodotto, o se non si sono seguite le istruzioni riportate nella prescrizione, avvertire subito il medico poiché è possibile che il trattamento debba essere modificato di conseguenza.

Durata del trattamento:

La durata del trattamento con il prodotto va stabilita in base alle esigenze di ogni singolo paziente. La decisione di modificare, ridurre o interrompere la terapia con il prodotto deve essere presa dal medico, e con l'accordo del paziente, nell'ambito di un programma di trattamento completo.
SEGUIRE RIGOROSAMENTE LE ISTRUZIONI RIPORTATE NELLA PRESCRIZIONE DEL MEDICO.

Cosa fare in caso si sovradosaggio:

In caso di sovradosaggio di ORLAAM il paziente va sottoposto a sorveglianza medica e, in alcuni casi, si può rendere necessario un trattamento ospedaliero d'emergenza.

Rischio di sindrome da astinenza:

La brusca interruzione del trattamento può dare luogo a sindrome da astinenza.

9. DESCRIZIONE DEGLI EFFETTI INDESIDERATI NEL CORSO DELL'IMPIEGO NORMALE DEL MEDICINALE

Durante il trattamento sono stati osservati i seguenti effetti:

- debolezza, dolori di schiena, brividi, ritenzione di liquidi, vampate di calore, sintomi influenzali e malessere, farmacodipendenza
- dolori addominali, costipazione, diarrea, bocca secca, nausea e vomito
- dolori alle articolazioni
- sogni anomali, nervosismo o agitazione, riduzione degli impulsi sessuali, depressione, stato di euforia, cefalea, riduzione della sensibilità tattile, insonnia, sonnolenza.
- tosse, congestione nasale e sbadigli
- eruzioni cutanee, sudore
- vista annebbiata
- difficoltà di eiaculazione, impotenza
- anomalie dell'ECG

Più raramente

- ipotensione
- dolori muscolari
- lacrimazione.

IN CASO DI EFFETTI INDESIDERATI NON COMPRESI TRA QUELLI DI CUI SOPRA, INFORMARE IL MEDICO O IL FARMACISTA.

10. CONSERVAZIONE

- La data di scadenza è riportata sull'etichetta. Non usare il prodotto dopo tale data.
- Una volta diluito, il prodotto deve essere usato entro 48 ore.
- Il prodotto va conservato a temperatura ambiente e al riparo dalla luce diretta del sole.
- Periodo di validità una volta aperta la confezione: 28 giorni.
- Misure appropriate devono essere prese per l'eliminazione del prodotto.

11. DATA DELL'ULTIMA REVISIONE

98A11191

DECRETO 14 dicembre 1998.

Regime di rimborsabilità e prezzo di vendita della specialità medicinale «PYLORI-CHEK-UREA^{13} C».

Autorizzazione con procedura centralizzata europea ed inserimento nel registro comunitario dei medicinali con i numeri:

EU/1/98/068/001 PYLORI-CHEK - 100 mg polvere e solvente per soluzione orale - vaso di vetro contenente 100 mg di urea^{13} C, in un kit del test a più componenti - uso orale.

Titolare A.I.C. Alimenterics B.V. Jupiterstraat 254 213 HK Hoofddorp Paesi Bassi.

IL DIRIGENTE GENERALE
DELL'UFFICIO PER LE PROCEDURE AUTORIZZATIVE COMUNITARIE ED ALTRI ADEMPIMENTI
DEL DIPARTIMENTO PER LA VALUTAZIONE DEI MEDICINALI E LA FARMACOVIGILANZA

Visto il decreto legislativo n. 29 del 3 febbraio 1993 e le successive modifiche ed integrazioni;

Vista la decisione della Commissione europea del 15 giugno 1998, n. C(98) 1602, recante l'autorizzazione all'immissione in commercio del medicinale per uso umano «PYLORI-CHEK-UREA^{13} C», notificata alla Repubblica italiana il 17 giugno 1998 e pervenuta a questa amministrazione il 31 luglio 1998;

Visto il decreto legislativo n. 44 del 18 febbraio 1997 «Attuazione della direttiva 93/39 CEE che modifica le direttive 65/65, 75/318 e 75/319 CEE;

Visto l'art. 3 della direttiva 65/65 modificata dalla direttiva 93/39 CEE;

Visto il decreto legislativo 30 giugno 1993, n. 266, recante il «Riordinamento del Ministero della sanità a norma dell'art. 1, comma 1, lettera *H)* della legge 23 ottobre 1992, n. 421», con particolare riferimento all'art. 7;

Vista la legge 24 dicembre 1993, n. 537, concernente «Interventi correttivi di finanza pubblica» con particolare riferimento all'art. 8;

Vista la domanda e la proposta di prezzo con la quale la ditta ha chiesto la classificazione ai fini della rimborsabilità;

Visto l'art. 1, comma 41, della legge n. 662 del 23 dicembre 1996 in base al quale le specialità medicinali autorizzate ai sensi del regolamento CEE 2309/93 sono cedute dal titolare dell'autorizzazione al Servizio sanitario nazionale ad un prezzo contrattato con il Ministero della sanità, su conforme parere della Commissione unica del farmaco, secondo i criteri stabiliti dal Comitato interministeriale per la programmazione economica (CIPE);

Vista la delibera CIPE del 30 gennaio 1997;

Visto il parere espresso in data 10-11 novembre 1998 con il quale la Commissione unica del farmaco classifica in classe *H* la confezione della specialità al prezzo ex factory di L. 44.500 + I.V.A. e al prezzo al pubblico di L. 73.400 compresa I.V.A.;

Considerato che per la corretta gestione delle varie fasi della distribuzione, alla specialità medicinale «PYLORI-CHEK-UREA^{13} C», debba venir attribuito un numero di identificazione nazionale;

Decreta

Art. 1

Alla specialità medicinale «PYLORI-CHEK-UREA^{13} C», nella confezione indicata viene attribuito il seguente numero di identificazione nazionale:

«PYLORI-CHEK-UREA^{13} C», 100 mg - polvere e solvente per soluzione orale - vaso di vetro contenente 100 mg di urea^{13} C, in un kit del test a più componenti - uso orale; n. 034230019/E (in base 10), 10NMS3 (in base 32); Titolare A.I.C.. Alimenterics B. V. - Jupiterstraat 254 - 2132 HK Hoofddorp - Paesi Bassi.

Art. 2.

Il prezzo della specialità medicinale «PYLORI-CHEK-UREA^{13}C», derivante dalla contrattazione dell'azienda con il Ministero della sanità è fissato come segue:

PYLORI-CHEK-UREA^{13} C - 100 mg - polvere e solvente per soluzione orale - vaso di vetro contenente 100 mg di urea^{13} C, in un kit del test a più componenti - uso orale; n. 034230019/E (in base 10), 10NMS3 (in base 32); classe *H;* prezzo ex factory L. 44.500 + I.V.A., prezzo al pubblico L. 73.400 compesa I.V.A.

Art. 3.

È fatto obbligo all'azienda interessata di comunicare ogni variazione di prezzo o nuovo prezzo della specialità praticato nei Paesi in cui viene commercializzata e di trasmettere trimestralmente al Ministero della sanità i dati di vendita.

Art. 4.

Il presente decreto, che ha effetto dal giorno della sua pubblicazione nella *Gazzetta Ufficiale* della Repubblica italiana, sarà notificato alla ditta Alimenterics B. V. - Jupiterstraat 254 - 2132 HK Hoofddorp - Paesi Bassi.

Roma, 14 dicembre 1998

Il capo del dipartimento: MARTINI

ALLEGATO I
RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Pylori-Chek, 100 mg, polvere e sovente per soluzione orale.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni kit del test contiene 100 mg di urea ^{13}C.

3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere e solvente per somministrazione orale.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Il Pylori-Chek può essere utilizzato per la diagnosi *in vivo* di un'infezione gastroduodenale da *Helicobacter pylori*.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

I pazienti d'età maggiore di 18 anni devono prendere 100 mg di urea ^{13}C in 50 ml d'acqua. Il prodotto "Ensure" è un pasto necessario per il test e viene fornito nel kit.

Prima di sottoporsi al test, il paziente deve digiunare per almeno 6 ore. La procedura del test richiede circa 70 minuti. Se è necessario ripetere la procedura del test, bisogna attendere il giorno successivo.

L'eliminazione del batterio *Helicobacter pylori* potrebbe dare dei falsi risultati negativi. Perciò, il test non deve essere effettuato se non dopo almeno 4 settimane dalla fine della terapia sistemica antibatterica e dopo almeno 4 settimane dall'ultima somministrazione di agenti acidi antisecretori. Entrambi i trattamenti potrebbero interferire con i risultati del test per *Helicobacter pylori*. Questo è importante soprattutto dopo la terapia di eradicazione dell' *Helicobacter pylori*.

Se prima del test respiratorio a base di urea viene effettuata una biopsia gastrointestinale, questa può provocare qualche emorragia. Dal momento che l'emorragia può determinare falsi risultati positivi, il test deve essere eseguito dopo avere atteso almeno un'ora dalla fine della biopsia gastrointestinale.

È importante seguire con cautela le istruzioni per l'uso descritte nel paragrafo 6.6, altrimenti il risultato può essere non valido.

4.3 Controindicazioni

Il test non deve essere effettuato su pazienti affetti da infezioni gastriche o gastriti atrofiche documentate o sospette, che possono interferire con il test.

4.4 Speciali avvertenze e opportune precauzioni d'impiego

Un unico test positivo non costituisce una indicazione per la terapia di eradicazione.
Può essere indicato il ricorso ad ulteriori metodi endoscopici invasivi per procedere alla diagnosi differenciale nei confronti di tutte le eventuali complicazioni, p.e. ulcere, gastriti autoimmuni e patologie maligne.

I dati sulla validità diagnostica del test respiratorio sono insufficienti per poterlo raccomandare a pazienti sottoposti a gastrectomia o ai minori di 18 anni d'età.

In singoli casi di gastrite atrofica il test respiratorio può dare falsi risultati positivi; altri test possono essere necessari per confermare la presenza di *Helicobacter pylori.*

L'insufficiente concentrazione di CO_2 (minore di 2%) nei campioni può invalidare i risultati del test. Assicurarsi di chiudere accuratamente il raccoglitore di aria espirata per evitare di perdere il campione.

Se il paziente vomita durante la procedura, è necessario ripetere il test. Questo deve essere fatto a digiuno e non prima del giorno seguente.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed interazioni di qualsiasi altro genere

Il test respiratorio dell'urea risente di ogni trattamento che interferisca con la presenza di *Helicobacter pylori* e con l'attività dell'ureasi.

4.6 Uso durante la gravidanza e l'allattamento

Esistono prove che la procedura del test sia dannosa durante la gravidanza e l'allattamento.
Si raccomanda di verificare la compatibilità dei prodotti usati nella terapia di eradicazione per quanto riguarda il loro uso durante la gravidanza e l'allattamento.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchine

Nessuno conosciuto.

4.8 Effetti indesiderati

Nessuno conosciuto.

4.9 Sovradosaggio

La quantità di urea ^{13}C presente in ogni kit del test è così bassa che è richiesta una dose 300-1000 volte maggiore per raggiungere i livelli considerati tossici. Nell'eventualità improbabile di un sovradosaggio, trattare secondo la sintomatologia.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Gruppo farmacoterapeutico: altri agenti diagnostici, Codice ATC: VO4CX

Dopo ingestione orale, l'urea marcata raggiunge la mucosa gastrica. In presenza di *Helicobacter pylori* l'urea ^{13}C viene metabolizzata in ammoniaca e anidride carbonica dall'enzima ureasi dell'*Helicobacter pylori.* L'anidride carbonica diffonde nel circolo sanguigno. Da qui viene trasportata come ione bicarbonato nei polmoni e liberata come $^{13}CO_2$ con l'aria espirata. La quantità di $^{13}CO_2$ presente nell'aria espirata viene determinata con un metodo di analisi appropriatamente convalidato. L'ureasi viene prodotta nello stomaco solo dal batterio *Helicobacter pylori.* Altri batteri che producono ureasi si trovano raramente nella flora batterica gastrica.

In assenza di ureasi batterica, tutta l'urea somministrata viene assorbita dalla parete del tratto gastrointestinale e metabolizzata come urea endogena. L'ammoniaca prodotta dall'idrolisi batterica, come descritto prima, viene quindi convertita in ioni ammonio NH_4^+

5.2 Proprietà farmacocinetiche

L'urea ^{13}C viene metabolizzata ad anidride carbonica e ammoniaca o integrata nel ciclo dell'urea.

5.3. Dati preclinici di sicurezza

Nessun problema per l'uso clinico del prodotto

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1. Elenco degli eccipienti

Nessuno.

6.2. Incompatibilità

Nessuna.

6.3 Periodo di validità

2 anni.

6.4. Speciali precauzioni per la conservazione

Il prodotto deve essere conservato ad una temperatura compresa tra 15° e 25°C.

6.5. Natura e contenuto della confezione

L'urea ^{13}C viene fornita come componente di un kit di test diagnostico utilizzato per effettuare il test respiratorio a base di urea per l'individuazione del batterio *H. pylori.* Ogni kit del test contiene 100 mg di urea ^{13}C, 50 ml di acqua purificata e sterile, ed una sacca (borsa) contenente 3 raccoglitori di aria espirata; tutti questi elementi compongono un unico test respiratorio per una persona. All'interno del kit, l'urea è confezionata in un barattolo da 60 ml di vetro trasparente altamente resistente, sigillato con un tappo a vite nero di polipropilene avvolto da un rivestimento in Teflon. L'acqua pura e sterile è contenuta in una bottiglia di polietilene a bassa densità (LDPE) con un tappo in LDPE. La sacca (borsa) contenente i raccoglitori di aria espirata è in poliestere/polietilene vulcanizzato.

6.6 Istruzioni per l'impiego e la manipolazione, e per l'eliminazione del medicinale non utilizzato o dei rifiuti derivati da tale medicinale (se necessario)

E' importante che il test venga effettuato mentre il paziente si trova in posizione di riposo (seduto e rilassato). Il paziente deve riposarsi per 10 minuti prima d'iniziare il test e non deve mangiare, bere o fumare durante il test.

La procedura del test è la seguente:

1 Togliere il raccoglitore d'aria espirata numero 1 dalla sacca (borsa) riutilizzabile. La sacca (borsa) si apre strappando lungo la parte forata posta alla sua estremità superiore.

2. Chiedere al paziente di fornire una misura di base facendogli/le soffiare nella parte piú corta del raccoglitore d'aria espirata, che viene chiuso alla fine dell'espirazione girando l'estremità in senso

antiorario. Il paziente deve soffiare nel raccoglitore fino alla fine dell'espirazione. E' importante che il paziente segua questa procedura per permettere la raccolta dell'aria alveolare. Assicurarsi che il raccoglitore sia chiuso correttamente dopo che è stato tolto dalla bocca. Registrare il nome del paziente, la data e l'ora sull'etichetta.

3. Fare consumare al paziente l'intera lattina di "Ensure" "Ensure" è un pasto al sapore di vaniglia contenente 237 ml di liquido e 250 calorie per ogni confezione, con una composizione approssimativa di 8,8 g di proteine, 6,1 g di grassi, 40 g di carboidrati e acqua. Questo è necessario per ritardare lo svuotamento gastrico.

4. Aggiungere il contenuto della bottiglia di acqua purificata e sterile al barattolo contenente urea. Rimettere il tappo e mescolare per capovolgimento, fino a quando la miscelazione è completa. Controllare che la soluzione all'interno del barattolo sia trasparente. La soluzione ha un pH compreso nell'intervallo 6,9 e 7,9.
   Nota: usare la soluzione entro 5 minuti.

5. Fare bere al paziente la soluzione di urea.

6. Togliere il raccoglitore d'aria espirata numero 2 dalla busta (borsa) riutilizzabile.

7. Trenta minuti dopo l'ingestione dell'urea, chiedere al paziente di fornire un secondo campione di aria espirata nel raccoglitore d'aria espirata numero 2 nello stesso modo descritto nel punto 2.

8. Togliere il raccoglitore d'aria espirata numero 3 dalla busta (borsa) riutilizzabile.

9. Trenta minuti dopo il secondo campione, chiedere al paziente di fornire un terzo campione di aria espirata nel raccoglitore d'aria espirata numero 3 nello stesso modo descritto nel punto 2.

10. Mettere i tre campioni di aria espirata nella busta (borsa) riutilizzabile, sigillare e consegnare ad un laboratorio per l'analisi.

6.7 Analisi dei campioni d'aria espirata e specifiche del test

Studi clinici effettuati su campioni di aria espirata utilizzando il sistema LARA (Laser Assisted Ratio Anlyser: Analizzatore Laser del Rapporto tra gli isotopi) descritto oltre, hanno evidenziato un livello soddisfacente di specificità e di sensibilità. In alternativa, qualsiasi altro metodo convalidío può essere utilizzato per l'analisi dei campioni d'aria espirata impiegando, se necessario, un adattatore idoneo o un'interfaccia tra contenitori dell'aria compionata e il sistema d'analisi.

6.7.1 Preparazione e analisi dei campioni

Il sistema LARA misura il rapporto tra la concentrazione di ^{13}C e di ^{12}C presenti nell'anidride carbonica dell'aria espirata utilizzando la spettroscopia laser ad effeto optogalvanico. Due laser ad anidride carbonica, uno dei quali interagisce solo con la $^{12}CO_2$ e l'altro solo con la $^{13}CO_2$, permettono di determinare il rapporto tra le concentrazioni di ^{13}C e di ^{12}C.

I campioni di aria vengono dapprima fatti passare attraverso un camera fredda che elimina il vapore acqueo. Quindi, sono introdotti in una cella di misurazione, in cui si innesca una scarica incandescente. I tre campioni per il test Pylori-Chek vengono introdotti contemporaneamente in tre celle di misurazione. Per motivi di calibrazione, i fasci collimati di un laser a ^{12}C e di un laser a ^{13}C vengono fatti passare simultaneamente attraverso le celle dei campioni e una cella di controllo. Quando i fasci interagiscono con la CO_2 nelle celle dei campioni, il laser produce un segnale elettrico che serve per determinare il rapporto tra le concentrazioni di ^{13}C e di ^{12}C.

6.7.2 Specifiche per la determinazione del rapporto tra le concentrazioni di ^{13}C e di ^{12}C

In ogni raccoglitore di aria espirat il LARA determina il valore del suo δ, cioè il rapporto normalizzato della concentrazione di $^{12}CO_2$ rispotto alla $^{13}CO_2$ del gas contenuto nel raccoglitore, espresso in parti per mille. La formula per ricavare il δ viene indicata qui sotto:

$$\delta_{30,60} = [(^{13}S_{30,60} / ^{12}S_{30,60}) / (^{13}S_{bl} / ^{12}S_{bl}) - 1] \times 1000$$

dove S indica i segnali digitalizzati di risposta optogalvanica.

Il delta (δ) si definisce come il rapporto isotopico della $^{13}CO_2$ rispetto alla $^{12}CO_2$, espresso inparti per mille, e viene ricavato dal rapporto dei segnali optogalvanici per la $^{13}CO_2$ e la $^{12}CO_2$ presenti nei 3 campioni di aria espirata. Si calcola dividendo i rapporti dei segnàli dei campioni presi dopo 30 e 60 minuti per il rapporto dei segnali di base, a cui si sottrae un'unitá e si moltiplica per 1000.

Per stimare l'accuratezza e la precisione, in uno studio effettuato con il LARA sono stati misurati in continuo campioni di gas di controllo positivi e negativi per un periodo di otto ore. Per campioni positivi con un valore medio del δ di 12,3, i risultati di questo studio indicano che l'accuratezza del sistema di misurazione LARA è migliore di ± 0,4 δ, con una precisione del 6%. La linearità del sistema di misurazione LARA è compresa tra ± 0,3 δ in un intervallo da 0 a 100 δ.

La precisione e l'accuratezza dei risultati ottenuti con il LARA sono paragonabili a quelli ottenibili mediante la spettrometria di massa.

6.7.3 Interpretazione dei risultati

Un'analisi statistica dei risultati provenienti da una ricerca clinica ha determinato un valore limite di 6,1 δ che separa i risultati positivi da quelli negativi, con una zona d'indeterminazione di ± 0,6 unità δ intorno al valore limite.

Escludendo i campioni che non si sono potuti analizzare perché contenenti valori di CO_2 al di fuori dell'intervallo atteso da 2% a 6%, i tre possibili esiti del test sono i seguenti :

1) Un test viene considerato positivo alla presenza di ureasi associata ad *H. Pylori* quando sia δ_{30} che δ_{60} sono maggiori di 6,7;
2) Un test viene considerato negativo alla presenza di ureasi associata ad *H.pylori* quando sia δ_{30} sono minori o uguali a 5,5;
3) Un test viene considerato indeterminato alla presenza di ureasi associata ad *H. Pylori* quando sia δ_{30} sia δ_{60} hanno valori compresi tra 5,5 e 6,7 o quando uno dei due valori è compreso tra 5,5 e 6,7 e l'altro è minore o uguale a 5.5.

6.7.4 Sensibilità e specificità

Usando questi criteri, è stata dimostrata un'alta sensibilità e specificità nel corso di studi clinici effettuati per confrontare il test respiratorio Pylori-Chek con altri sistemi di controllo per l'individuazione di infezioni da *H. Pylori*. Dopo l'analisi dei campioni bioptici, sono stati considerati e combinati tra loro in modo diverso i risultati del laboratorio di istopatologia, le colture batteriche e l'individuazione dell'attività dell'ureasi, per definire i diversi standard di riferimento. Senza considerare la definizione, i risultati sono essenzialmente i medesimi. Da uno studio clinico condotto su 400 pazienti, il test respiratorio ha raggiunto una sensibilità compresa nell'intervallo da 92,92% a 95,63% (95% CI – da 91,6% a 99,0%) ed una specificità compresa nell'intervallo da 95,97% a 96,17% (95% CI – da 91,2% a 98,9%), in funzione degli standard di riferimento specifici utilizzati per il confronto.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Alimenterics B.V.
Jupiterstraat 254
2132 HK Hoofddorp
Paesi Bassi

8. NUMERO(I) DI ISCRIZIONE NEL REGISTRO COMUNITARIO DEI MEDICINALI

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL' AUTORIZZAZIONE

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

ALLEGATO II
TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALLA PRODUZIONE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI DI FABBRICAZIONE E CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZAZIONE

A. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALLA PRODUZIONE

Produttore responsabile del rilascio dei lotti di fabbricazione

Penn Pharmaceuticals Ltd
Tarfarnaubach Industrial Estate
Tredegar
Gwent NP2 3AA

Autorizzazione alla produzione rilasciata il 20 gennaio 1997 dalla Medicines Control Agency, U.K.

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZAZIONE

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

A. ETICHETTATURA

- ETICHETTA ESTERNA DELLA SCATOLA:

Pylori-Chek
Test respiratorio a base di Urea ^{13}C per il rilevamento di *Helicobacter pylori*

Contenuto:
100 mg di urea ^{13}C in polvere e di solvente per soluzione orale
50 ml di acqua purificata e sterile
Busta (borsa) riutilizzabile contenete 3 raccoglitori di aria espirata
Foglio d'imballaggio

TENERE FUORI DALLA PORTATA DEI BAMBINI

LOTTO N°

DATA DI SCADENZA:

Medicinale soggetto a prescrizione medica

Alimenterics B.V
Jupiterstraat 254
2132 HK Hoofddorp
Paesi Bassi

EU//

Conservare ad una temperatura compresa tra 15° e 25° C

- ETICHETTA DEL BARATTOLO DI UREA:

Pylori-Chek
Test respiratorio a base di Urea ^{13}C per il rilevamento di *Helicobacter pylori*

urea ^{13}C in polvere per soluzione orale
100 mg

TENERE FUORI DALLA PORTATA DEI BAMBINI

LOTTO N°·

DATA DI SCADENZA:

Medicinale soggetto a prescrizione medica

Alimenterics B.V
Jupiterstraat 254
2132 HK Hoofddorp
Paesi Bassi

EU//

Conservare ad una temperatura compresa tra 15° e 25° C

- ETICHETTA PER L'ACQUA STERILE:

Acqua purificata, sterile
50 ml

solvente per soluzione orale

Pylori-Chek
Test respiratorio a base di Urea ^{13}C per il rilevamento di *Helicobacter pylori*

Non utilizzare per iniezioni

LOTTO N°:

DATA DI SCADENZA:

Alimenterics B.V
Jupiterstraat 254
2132 HK Hoofddorp
Paesi Bassi

Conservare ad una temperatura compresa tra 15° e 25° C

- ETICHETTA DELLA BUSTA (BORSA) DI RACCOLTA DEI CAMPIONI DI ARIA ESPIRATA:

Pylori-Chek

Test respiratorio a base di Urea ^{13}C per il rilevamento di *Helicobacter pylori*

Contiene:
3 raccoglitori di aria espirata in una busta (borsa) riutilizzabile

PER APRIRE: Strappare lungo la linea forata

LOTTO N°:

DATA DI RACCOLTA:
MESE__ GIORNO__ ANNO__

N° PAZIENTE:

____ ____ ____ ____ ____

INIZIALI DEL PAZIENTE:

____ ____ ____

Alimenterics B.V.
Jupiterstraat 254
2132 HK Hoofddorp
Paesi Bassi

Numero di autorizzazione all immissione in commercio:

Conservare ad una temperatura compresa tra 15^{o} e 25^{o} C

- ETICHETTA DEL RACCOGLITORE DI ARIA ESPIRATA 1:

CODICE A BARRE

Pylori-Chek
Raccoglitore di aria espirata 1

DATA :
MESE__ GIORNO__ ANNO__

ORA DELLA RACCOLTA:
ORA___ MIN___

N° PAZIENTE:

— — — — —

NOME DEL PAZIENTE

—— —— ——

Alimenterics B.V.
Jupiterstraat 254
2132 HK Hoofddorp
Paesi Bassi

- ETICHETTA DEL RACCOGLITORE DI ARIA ESPIRATA 2:

CODICE A BARRE

Pylori-Chek
Raccoglitore di aria espirata 2

DATA :
MESE__ GIORNO__ ANNO__

ORA DELLA RACCOLTA:
ORA___ MIN___

N° PAZIENTE:

__ __ __ __ __

NOME DEL PAZIENTE

___ ___ ___

Alimenterics B.V.
Jupiterstraat 254
2132 HK Hoofddorp
Paesi Bassi

- ETICHETTA DEL RACCOGLITORE DI ARIA ESPIRATA 3:

CODICE A BARRE

Pylori-Chek
Raccoglitore di aria espirata 3

DATA:
MESE__ GIORNO__ ANNO__

ORA DELLA RACCOLTA:
ORA__ MIN__

N° PAZIENTE:

__ __ __ __ __

NOME DEL PAZIENTE

__ __ __

Alimenterics B.V.
Jupiterstraat 254
2132 HK Hoofddorp
Paesi Bassi

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

PYLORI-CHEK
(kit del test a base di urea ^{13}C)

SI PREGA DI LEGGERE QUESTE ISTRUZIONI PRIMA DI SOTTOPORSI AL TEST.
Conservate queste istruzioni. Potreste avere bisogno di consultarle ancora.

COSA E' CONTENUTO NEL KIT DEL TEST PYLORI-CHEK ?

Principio attivo
100 mg di urea ^{13}C, una polvere bianca contenuta nel barattolo di vetro che rappresenta la base del test a cui sarete sottoposti.

Altri ingredienti
Non sono presenti altre sostanze, oltre l'acqua contenuta in un contenitore di plastica a parte, da utilizzare per sciogliere l'urea ^{13}C e per permettervi di berla immediatamente dopo che si è sciolta, seguendo le indicazioni.
Il kit contiene anche tre contenitori concepiti per soffiare all'interno e raccogliere campioni di aria espirata da inviare al laboratorio di analisi.

COME FUNZIONA IL PYLORI-CHEK ?

Il principio attivo del Pylori-Chek è l'urea ^{13}C, una forma chimica dell'urea naturale, che a sua volta e' una molecola presente in tutto il corpo e la componente principale dell'urina. L'urea naturale contiene soprattutto ^{12}Carbonio ed una percentuale molto piccola di ^{13}Carbonio; il Pylori-Chek contiene quasi esclusivamente urea ^{13}C. Il ^{13}Carbonio è un cosiddetto isotopo stabile del carbonio. Non è radioattivo ed è presente ovunque nell'ambiente, rappresentando circa l'1 % di tutte le sostanze a base di Carbonio.

Lo scopo di questo test è quello di determinare se il batterio *Helicobacter pylori* (H. pylori) è presente nel vostro stomaco e/o intestino. Lo *H. pylori* è considerato responsabile di ulcere peptiche e altre malattie gastrointestinali ed il vostro medico curante vuole appurare se esso si trovi nel vostro stomaco e/o intestino, per prendere in considerazione un trattamento per eliminarlo.

L'uso dell'urea ^{13}C per rilevare il batterio *H. pylori* dipende dalla capacità di questo batterio di trasformare l'urea nei suoi componenti molecolari, compresa l'anidride carbonica (CO_2) in forma gassosa. Questo è un gas che voi normalmente espirate. Se non è presente un numero significativo di questi microrganismi nel vostro stomaco e/o intestino, l'urea ^{13}C verrà assimilata dal vostro stomaco e/o intestino ed escreta entro poche ore con la vostra urina. Se avete un'infezione significativa da *H. pylori*, parte dell'urea ^{13}C verrà trasformata in $^{13}CO_2$ ed eliminata durante l'espirazione. La variazione del rapporto $^{13}CO_2$:$^{12}CO_2$ nell'aria espirata indicherà se il *H. pylori è presente.*

CHI PRODUCE IL PYLORI-CHEK?

Il kit del test viene prodotto da:

Penn Pharmaceuticals, Ltd., Tarfarnaubach Industrial Estate, Tredegar, Gwent NP2 3AA, UK
per conto della ditta che detiene l'autorizzazione alla commercializzazione:
Alimenterics BV, Jupiterstraat 254, 2132 HK Hoofddorp, Paesi Bassi.

PERCHÉ VI VIENE PROPOSTO IL TEST PYLORI-CHEK?

Il vostro medico curante vi propone il Pylori-Chek come parte di un esame per determinare se avete contratto un'infezione da *H. pylori*

CI SONO PAZIENTI CHE NON DOVREBBERO SOTTOPORSI AL TEST PYLORI-CHEK?

Se avete preso antibiotici o farmaci per la cura di ulcere peptiche (compresi quelli acquistati in una farmacia) e non ne avete ancora parlato con il vostro medico curante, **NON SOTTOPONETEVI AL TEST** finché non ne avrete discusso con lui. Tutti gli antibiotici ed alcuni trattamenti anti-ulcera possono inibire temporaneamente il batterio *H. pylori* e perciò interferire con il test.

Se non siete a digiuno da almeno 6 ore, fatelo sapere al medico curante che potrà riprogrammare i tempi del test.

E' POSSIBILE GUIDARE E OPERARE CON MACCHINARI?

L'urea ^{13}C non ha effetti sulle vostre capacità di guidare o di fare funzionare macchine.

E' POSSIBILE SOTTOPORSI AL TEST PYLORI-CHEK DOPO AVERE PRESO ALTRI FARMACI?

Come detto prima, assunzione di antibiotici ed di alcuni trattamenti anti-ulcera nelle 4 settimane precedenti può interferire con il test. I trattamenti anti-ulcera a base di omeprazolo (ed altri prodotti che agiscono allo stesso modo) e di composti del bismuto sono noti per avere un effetto di questo tipo. Dovreste parlare con il vostro medico curante di ogni trattamento fatto prima di sottoporvi al test.

COME DOVETE ESEGUIRE IL PYLORI-CHEK?

Il medico curante vi chiederà di soffiare nel raccoglitore di aria espirata numero 1 prima di sottoporvi al test. Questo serve per ottenere un campione di aria espirata di riferimento da confrontare con i campioni di aria espirata raccolti per il test.

Dovrete perciò soffiare nel raccoglitore di aria espirata e chiuderlo mentre state ancora soffiando, ruotando l'estremità in senso antiorario. Non chiudete il contenitore finché non avrete svuotato i vostri polmoni completamente. Assicuratevi che il raccoglitore sia chiuso correttamente dopo averlo tolto dalla bocca.

Vi verrà quindi dato un pasto liquido per il test e, più tardi, sarete invitati a bere la soluzione preparata per il test.

Nello stesso modo descritto prima, dovrete fornire altri due campioni di aria espirata, soffiando in altri due raccoglitori: il primo campione 30 minuti dopo aver bevuto la soluzione ed il secondo dopo altri 30 minuti.

Questo è tutto ciò che si deve fare; il vostro medico curante vi darà l'esito del test quando avrà ricevuto i risultati dal laboratorio.

CHE EFFETTI INDESIDERATI PUO' AVERE IL PYLORI-CHEK?

Non sono mai stati riscontrati effetti indesiderati dopo l'ingestione di urea ^{13}C e non ne dovrebbero insorgere. L'urea è un prodotto naturale; il ^{13}Carbonio è presente nell'ambiente e viene rapidamente eliminato dal vostro organismo. Dovreste però segnalare al vostro medico curante l'insorgenza di qualsiasi effetto indesiderato.

COME SI DEVE CONSERVARE IL PYLORI-CHEK?

Deve essere conservato a temperatura ambiente (15°-25° C), non in frigorifero.

La data di scadenza viene stampata sulla confezione ed il test non deve essere utilizzato dopo questa data.

IMPORTANTE: QUESTO TEST E' PER VOI E NON DEVE ESSERE DATO A NESSUN ALTRA PERSONA, A CUI POTREBBE NON ESSERE ADATTO!

VOLETE SAPERNE DI PIU' SUL PYLORI-CHEK?

In questo foglio sono indicate solo le informazioni più importanti. Se avete altre domande, parlatene con il vostro medico curante che vi darà ulteriori informazioni.

DATA DELL'ULTIMA REVISIONE

ALTRE INFORMAZIONI

Analisi dei campioni di aria espirata e specifiche del test:

Studi clinici effettuati su campioni di aria espirata utilizzando il sistema LARA descritto oltre, hanno evidenziato un livello soddisfacente di specificità e di sensibilità. In alternativa, qualsiasi altro metodo convalidato può essere utilizzato per l'analisi dei campioni d'aria espirata utilizzando, se necessario, un adattatore idoneo o un'interfaccia tra i contenitori dell'aria campionata e il sistema d'analisi.

Preparazione dei campioni ed analisi:

Il sistema LARA misura il rapporto tra la concentrazione di ^{13}C e di ^{12}C presenti nell'anidride carbonica dell'aria espirata utilizzando la spettroscopia laser ad effetto optogalvanico. Due laser ad anidride carbonica, uno dei quali interagisce solo con la $^{12}CO_2$ e l'altro solo con la $^{13}CO_2$, permettono di determinare il rapporto tra le concentrazioni di ^{13}C e di ^{12}C.

I campioni di aria vengono dapprima fatti passare attraverso una camera fredda che elimina il vapore acqueo. Quindi, sono introdotti in una cella di misurazione, in cui si innesca una scarica incandescente. I tre campioni per il test Pylori-Chek vengono introdotti contemporaneamente in tre celle di misurazione. Per motivi di calibrazione, i fasci collimati di un laser a ^{12}C e di un laser a ^{13}C vengono fatti passare simultaneamente attraverso le celle dei campioni e una cella di controllo. Quando i fasci interagiscono con la CO_2 nelle celle dei campioni, il laser produce un segnale elettrico che serve per determinare il rapporto tra le concentrazioni di ^{13}C e di ^{12}C.

Specifiche per la determinazione del rapporto tra le concentrazioni di ^{13}C e di ^{12}C:

In ogni raccoglitore di aria espirata il LARA determina il valore del suo δ, cioè il rapporto normalizzato della concentrazione di $^{12}CO_2$ rispetto alla $^{13}CO_2$ del gas contenuto nel raccoglitore, espresso in parti per mille. La formula per ricavare il δ viene indicata qui sotto:

$$\delta_{30,60} = [({}^{13}S_{30,60} / {}^{12}S_{30,60}) / ({}^{13}S_{bl} / {}^{12}S_{bl}) - 1] \times 1000$$

dove S indica i segnali digitalizzati di risposta optogalvanica.

Il delta (δ) si definisce come il rapporto isotopico della $^{13}CO_2$ rispetto alla $^{12}CO_2$, espresso in parti per mille, e viene ricavato dal rapporto dei segnali optogalvanici per la $^{13}CO_2$ e la $^{12}CO_2$ presenti nei 3 campioni di aria espirata. Si calcola dividendo i rapporti dei segnali dei campioni presi dopo 30 e 60 minuti per il rapporto dei segnali di base, a cui si sottrae un'unità e si moltiplica per 1000.

Per stimare l'accuratezza e la precisione, in uno studio effettuato con il LARA sono stati misurati in continuo campioni di gas di controllo positivi e negativi per un periodo di otto ore. Per campioni

positivi con un valore medio del δ di 12,3, i risultati di questo studio indicano che l'accuratezza del sistema di misurazione LARA è migliore di + 0,4 δ, con una precisione del 6%. La linearità del sistema di misurazione LARA è compresa tra + 0,3 δ in un intervallo da 0 a 100 δ.

La precisione e l'accuratezza dei risultati ottenuti con il LARA sono paragonabi a quell' ottenibil mediante la spettrometria di massa.

Interpretazione dei risultati:

Un'analisi statistica dei risultati provenienti da una ricerca clinica ha determinato un valore limite di 6,1 δ che separa i risultati positivi da quelli negativi, con una zona d'indeterminazione di ±0,6 unità δ intorno al valore limite.

Escludendo i campioni che non si sono potuti analizzare perché contenenti valori di CO_2 al di fuori dell'intervallo atteso da 2% a 6%, i tre possibili esiti del test sono i seguenti.

1) Un test viene considerato positivo alla presenza di ureasi associata ad *H. pylori* quando sia δ_{30} che δ_{60} sono maggiori di 6,7;

2) Un test viene considerato negativo alla presenza di ureasi associata ad *H. pylori* quando sia δ_{30} che δ_{60} sono minori o uguali a 5,5;

3) Un test viene considerato indeterminato alla presenza di ureasi associata ad *H. pylori* quando sia δ_{30} la δ_{60} hanno valori compresi tra 5,5 e 6,7 o quando uno dei due valori è compreso tra 5,5 e 6,7 e l'altro è minore o uguale a 5,5.

Sensibilità e specificità:

Usando questi criteri, è stata dimostrata un'alta sensibilità e specificità nel corso di studi clinici effettuati per confrontare il test respiratorio Pylori-Chek con altri sistemi di controllo per l'individuazione di infezioni da *H. Pylori*. Dopo l'analisi dei campioni bioptici, sono stati considerati e combinati tra loro in modo diverso i risultati del laboratorio di istopatologia, le colture batteriche e l'individuazione dell'attività dell'ureasi, per definire i diversi standard di riferimento. Senza considerare la definizione, i risultati sono essenzialmente i medesimi. Da uno studio clinico condotto su 400 pazienti, il test respiratorio ha raggiunto una sensibilità compresa nell'intervallo da 92,92% a 95,63% (95% CI - da 91,6% a 99,0%) ed una specificità compresa nell'intervallo da 95,97% a 96,17% (95% CI - da 91,2% a 98,9%), in funzione degli standard di riferimento specifici utilizzati per il confronto.

98A11200

DECRETO 14 dicembre 1998.

Regime di rimborsabilità e prezzo di vendita della specialità medicinale «INSUMAN insulina umana».

Autorizzazione con procedura centralizzata europea ed inserimento nel registro comunitario dei medicinali con i numeri:
EU/1/97/030/001 INSUMAN Rapid 100 ui/ml soluzione per iniezione 1 fiala da 5 ml intramuscolare e sottocutanea;
EU/1/97/030/002 INSUMAN Rapid 100 ui/ml soluzione per iniezione 5 fiale da 5 ml intramuscolare e sottocutanea;
EU/1/97/030/003 INSUMAN Rapid 100 ui/ml soluzione per iniezione 5 cartucce da 3 ml intramuscolare e sottocutanea;
EU/1/97/030/004 INSUMAN Rapid 40 ui/ml soluzione per iniezione 1 fiala da 10 ml intramuscolare e sottocutanea;
EU/1/97/030/005 INSUMAN Rapid 40 ui/ml soluzione per iniezione 5 fiale da 10 ml intramuscolare e sottocutanea;
EU/1/97/030/006 INSUMAN Basal 100 ui/ml sospensione per iniezione 1 fiala da 5 ml intramuscolare e sottocutanea;
EU/1/97/030/007 INSUMAN Basal 100 ui/ml sospensione per iniezione 5 fiale da 5 ml intramuscolare e sottocutanea;
EU/1/97/030/008 INSUMAN Basal 100 ui/ml sospensione per iniezione 5 cartucce da 3 ml intramuscolare e sottocutanea;
EU/1/97/030/009 INSUMAN Basal 40 ui/ml sospensione per iniezione 1 fiala da 10 ml intramuscolare e sottocutanea;
EU/1/97/030/010 INSUMAN Basal 40 ui/ml sospensione per iniezione 5 fiale da 10 ml intramuscolare e sottocutanea;
EU/1/97/030/011 INSUMAN Comb 15 100 ui/ml sospensione per iniezione 1 fiala da 5 ml intramuscolare e sottocutanea;
EU/1/97/030/012 INSUMAN Comb 15 100 ui/ml - sospensione soluzione per iniezione 5 fiale da 5 ml - intramuscolare e sottocutanea;
EU/1/97/030/013 INSUMAN Comb 15 100 ui/ml sospensione per iniezione 5 cartucce da 3 ml intramuscolare e sottocutanea;
EU/1/97/030/014 INSUMAN Comb 15 40 ui/ml sospensione per iniezione 1 fiala da 10 ml intramuscolare e sottocutanea;
EU/1/97/030/015 INSUMAN Comb 15 40 ui/ml sospensione per iniezione 5 fiale da 10 ml intramuscolare e sottocutanea;
EU/1/97/030/016 INSUMAN Comb 25 100 ui/ml sospensione per iniezione 1 fiala da 5 ml intramuscolare e sottocutanea;
EU/1/97/030/017 INSUMAN Comb 25 100 ui/ml sospensione per iniezione 5 fiale da 5 ml intramuscolare e sottocutanea;
EU/1/97/030/018 INSUMAN Comb 25 100 ui/ml sospensione per iniezione 5 cartucce da 5 ml intramuscolare e sottocutanea;
EU/1/97/030/019 INSUMAN Comb 25 40 ui/ml sospensione per iniezione 1 fiala da 10 ml intramuscolare e sottocutanea;
EU/1/97/030/020 INSUMAN Comb 25 40 ui/ml sospensione per iniezione 5 fiale da 10 ml intramuscolare e sottocutanea;
EU/1/97/030/021 INSUMAN Comb 50 100 ui/ml sospensione per iniezione 1 fiala da 5 ml intramuscolare e sottocutanea;
EU/1/97/030/022 INSUMAN Comb 50 100 ui/ml sospensione per iniezione 5 fiale da 5 ml intramuscolare e sottocutanea;
EU/1/97/030/023 INSUMAN Comb 50 100 ui/ml sospensione per iniezione 5 cartucce da 3 ml intramuscolare e sottocutanea;
EU/1/97/030/024 INSUMAN Comb 50 40 ui/ml sospensione per iniezione 1 fiala da 10 ml intramuscolare e sottocutanea;
EU/1/97/030/025 INSUMAN Comb 50 40 ui/ml sospensione per iniezione 5 fiale da 10 ml intramuscolare e sottocutanea;
EU/1/97/030/026 INSUMAN Infusat 100 ui/ml - soluzione per iniezione 3 fiale da 10 ml intramuscolare e sottocutanea;
EU/1/97/030/027 INSUMAN Infusat 100 ui/ml soluzione per iniezione 5 cartucce da 3,15 ml intramuscolare e sottocutanea.
Titolare A.I.C. Hoechst AG Bruningstrasse, 50 65926 Frankfurt Main Germania.

IL DIRIGENTE GENERALE
DELL'UFFICIO PER LE PROCEDURE AUTORIZZATIVE COMUNITARIE ED ALTRI ADEMPIMENTI DEL DIPARTIMENTO PER LA VALUTAZIONE DEI MEDICINALI E LA FARMACOVIGILANZA

Visto il decreto legislativo n. 29 del 3 febbraio 1993 e le successive modifiche ed integrazioni;

Vista la decisione della Commissione europea del 21 febbraio 1997, n. C(97) 494, recante l'autorizzazione all'immissione in commercio del medicinale per uso umano «INSUMAN insulina umana», notificata alla Repubblica italiana il 26 febbraio 1997;

Visto il decreto legislativo n. 44 del 18 febbraio 1997 «Attuazione della direttiva 93/39 CEE che modifica le direttive 65/65, 75/318 e 75/319 CEE;

Visto l'art. 3 della direttiva 65/65 modificata dalla direttiva 93/39 CEE;

Visto il decreto legislativo 30 giugno 1993, n. 266, recante il «Riordinamento del Ministero della sanità a norma dell'art. 1, comma 1, lettera *H)* della legge 23 ottobre 1992, n. 421», con particolare riferimento all'art. 7;

Vista la legge 24 dicembre 1993, n. 537, concernente «Interventi correttivi di finanza pubblica» con particolare riferimento all'art. 8;

Vista la domanda e la proposta di prezzo con la quale la ditta ha chiesto la classificazione ai fini della rimborsabilità;

Visto l'art. 1, comma 41, della legge n. 662 del 23 dicembre 1996 in base al quale le specialità medicinali autorizzate ai sensi del regolamento CEE 2309/93 sono cedute dal titolare dell'autorizzazione al Servizio sanitario nazionale ad un prezzo contrattato con il Ministero della sanità, su conforme parere della Commissione unica del farmaco, secondo i criteri stabiliti dal Comitato interministeriale per la programmazione economica (CIPE);

Vista la delibera CIPE del 30 gennaio 1997;

Visto il parere espresso in data 27-28 ottobre 1998 con il quale la Commissione unica del farmaco classifica in classe *A* le confezioni della specialità medicinale INSUMAN "rapid" 40 e 100 ui/ml 1 fiala da 10 ml e 5 cartucce da 3 ml, INSUMAN "Basal", 40 e 100 ui/ml 1 fiala da 10 ml e 5 cartucce da 3 ml "Comb 15, 25 e 50" 40 e 100 ui/ml 1 fiala da 10 ml e 5 cartucce da 3 ml e "Infusat" da 100 da 3 fiale da 10 ml e 5 cartucce da 3,15 ml, e le altre confezioni in *C*;

Considerato che per la corretta gestione delle varie fasi della distribuzione, alla specialità medicinale «INSUMAN insulina umana» debba venir attribuito un numero di identificazione nazionale;

Decreta:

Art. 1.

Alla specialità medicinale «INSUMAN insulina umana», nella confezione indicata viene attribuito il seguente numero di identificazione nazionale:

INSUMAN Rapid - 100 ui/ml - soluzione per iniezione - 1 fiala da 5 ml intramuscolare e sottocutanea; n. 034185013/E (in base 10), 10M7TP (in base 32);

INSUMAN Rapid - 100 ui/ml soluzione per iniezione - 5 fiale da 5 ml - intramuscolare e sottocutanea; n. 034185025/E (in base 10), 10M7U1 (in base 32);

INSUMAN Rapid - 100 ui/ml - soluzione per iniezione - 5 cartucce da 3 ml - intramuscolare e sottocutanea; n. 034185037/E (in base 10), 10M7UF (in base 32);

INSUMAN Rapid - 40 ui/ml - soluzione per iniezione - 1 fiala da 10 ml - intramuscolare e sottocutanea; n. 034185049/E (in base 10), 10M7UT (in base 32);

INSUMAN Rapid - 40 ui/ml soluzione per iniezione - 5 fiale da 10 ml - intramuscolare e sottocutanea; n. 034185052/E (in base 10), 10M7UW (in base 32);

INSUMAN Basal - 100 ui/ml - sospensione per iniezione 1 fiala da 5 ml - intramuscolare e sottocutanea; n. 034185064/E (in base 10), 10M7V8 (in base 32);

INSUMAN Basal - 100 ui/ml - sospensione per iniezione - 5 fiale da 5 ml - intramuscolare e sottocutanea; n. 034185088/E (in base 10), 10M7W0 (in base 32);

INSUMAN Basal - 100 ui/ml sospensione per iniezione - 5 cartucce da 3 ml intramuscolare e sottocutanea; n. 034185090/E (in base 10), 10M7W2 (in base 32);

INSUMAN Basal - 40 ui/ml - sospensione per iniezione - 1 fiala da 10 ml - intramuscolare e sottocutanea; n. 034185102/E (in base 10), 10M7WG (in base 32);

INSUMAN Basal - 40 ui/ml - sospensione per iniezione - 5 fiale da 10 ml - intramuscolare e sottocutanea; n. 034185114/E (in base 10), 10M7WU (in base 32);

INSUMAN Comb 15 - 100 ui/ml - sospensione per iniezione - 1 fiala da 5 ml - intramuscolare e sottocutanea; n. 034185126/E (in base 10), 10M7X6 (in base 32);

INSUMAN Comb 15 - 100 ui/ml - sospensione per iniezione - 5 fiale da 5 ml - intramuscolare e sottocutanea; n. 034185138/E (in base 10), 10M7XL (in base 32);

INSUMAN Comb 15 - 100 ui/ml - sospensione per iniezione - 5 cartucce da 3 ml - intramuscolare e sottocutanea; n. 034185140/E (in base 10), 10M7XN (in base 32);

INSUMAN Comb 15 - 40 ui/ml - sospensione per iniezione - 1 fiala da 10 ml - intramuscolare e sottocutanea; n. 034185153/E (in base 10), 10M7Y1 (in base 32);

INSUMAN Comb 15 - 40 ui/ml - sospensione per iniezione - 5 fiale da 10 ml - intramuscolare e sottocutanea; n. 034185165/E (in base 10), 10M7YF (in base 32);

INSUMAN Comb 25 - 100 ui/ml - sospensione per iniezione - 1 fiala da 5 ml - intramuscolare e sottocutanea; n. 034185177/E (in base 10), 10M7YT (in base 32);

INSUMAN Comb 25 - 100 ui/ml - sospensione per iniezione - 5 fiale da 5 ml - intramuscolare e sottocutanea; n. 034185189/E (in base 10), 10M7Z5 (in base 32);

INSUMAN Comb 25 - 100 ui/ml - sospensione per iniezione - 5 cartucce da 5 ml - intramuscolare e sottocutanea; n. 034185191/E (in base 10), 10M7Z7 (in base 32);

INSUMAN Comb 25 - 40 ui/ml sospensione per iniezione - 1 fiala da 10 ml - intramuscolare e sottocutanea; n. 034185203/E (in base 10), 10M7ZM (in base 32);

INSUMAN Comb 25 - 40 ui/ml - sospensione per iniezione - 5 fiale da 10 ml intramuscolare e sottocutanea; n. 034185215/E (in base 10), 10M7ZZ (in base 32);

INSUMAN Comb 50 - 100 ui/ml - sospensione per iniezione - 1 fiala da 5 ml - intramuscolare e sottocutanea; n. 034185227/E (in base 10), 10M80C (in base 32);

INSUMAN Comb 50 - 100 ui/ml - sospensione per iniezione - 5 fiale da 5 ml - intramuscolare e sottocutanea; n. 034185239/E (in base 10), 10M80R (in base 32);

INSUMAN Comb 50 - 100 ui/ml - sospensione per iniezione - 5 cartucce da 3 ml - intramuscolare e sottocutanea; n. 034185241/E (in base 10), 10M80T (in base 32);

INSUMAN Comb 50 - 40 ui/ml - sospensione per iniezione - 1 fiala da 10 ml - intramuscolare e sottocutanea; n. 034185254/E (in base 10), 10M816 (in base 32);

INSUMAN Comb 50 - 40 ui/ml - sospensione per iniezione - 5 fiale da 10 ml - intramuscolare e sottocutanea; n. 034185266/E (in base 10), 10M81L (in base 32);

INSUMAN Infusat - 100 ui/ml - soluzione per iniezione - 3 fiale da 10 ml intramuscolare e sottocutanea; n. 034185278/E (in base 10), 10M81Y (in base 32);

INSUMAN Infusat - 100 ui/ml - soluzione per iniezione - 5 cartucce da 3,15 ml - intramuscolare e sottocutanea; n. 034185076/E (in base 10), 10M7VN (in base 32).

Titolare A.I.C. Hoechst AG - Bruningstrasse, 50 - 65926 Frankfurt Main Germania.

Art. 2.

Il prezzo della specialità medicinale «INSUMAN», derivante dalla contrattazione dell'azienda con il Ministero della sanità è fissato come segue:

INSUMAN Rapid - 100 ui/ml - soluzione per iniezione - 5 cartucce da 3 ml - intramuscolare e sottocutanea; n. 034185037/E (in base 10), 10M7UF (in base 32); classe «A»; prezzo ex factory L. 35.142 + I.V.A., prezzo al pubblico L. 58.000 compesa I.V.A;

INSUMAN Rapid - 40 ui/ml - soluzione per iniezione - 1 fiala da 10 ml - intramuscolare e sottocutanea; n. 034185049/E (in base 10), 10M7UT (in base 32); classe «A»; prezzo ex factory L. 9.088 + I.V.A., prezzo al pubblico L. 15.000 compresa I.V.A.;

INSUMAN Basal - 100 ui/ml - sospensione per iniezione - 5 cartucce da 3 ml - intramuscolare e sottocutanea; n. 034185090/E (in base 10), 10M7W2 (in base 32); classe «A»; prezzo ex factory L. 35.142 + I.V.A., prezzo al pubblico L. 58.000 compesa I.V.A;

INSUMAN Basal - 40 ui/ml - sospensione per iniezione - 1 fiala da 10 ml - intramuscolare e sottocutanea; n. 034185102/E (in base 10), 10M7WG (in base 32); classe «A»; prezzo ex factory L. 9.088 + I.V.A., prezzo al pubblico L. 15.000 compesa I.V.A,

INSUMAN Comb 15 - 100 ui/ml - sospensione per iniezione - 5 cartucce da 3 ml - intramuscolare e sottocutanea; n. 034185140/E (in base 10), 10M7XN (in base 32); classe «A»; prezzo ex factory L. 35.142 + I.V.A., prezzo al pubblico L. 58.000 compesa I.V.A;

INSUMAN Comb 15 - 40 ui/ml - sospensione per iniezione - 1 fiala da 10 ml - intramuscolare e sottocutanea; n. 034185153/E (in base 10), 10M7Y1 (in base 32); classe «A»; prezzo ex factory L. 9.088 + I.V.A., prezzo al pubblico L. 15.000 compesa I.V.A;

INSUMAN Comb 25 - 100 ui/ml - sospensione per iniezione - 5 cartucce da 3 ml - intramuscolare e sottocutanea; n. 034185191/E (in base 10), 10M7Z7 (in base 32); classe «A»; prezzo ex factory L. 35.142 + I.V.A., prezzo al pubblico L. 58.000 compesa I.V.A;

INSUMAN Comb 25 - 40 ui/ml - sospensione per iniezione - 1 fiala da 10 ml intramuscolare e sottocutanea; n. 034185203/E (in base 10), 10M7ZM (in base 32); classe «A»; prezzo ex factory L. 9.088 + I.V.A., prezzo al pubblico L. 15.000 compesa I.V.A;

INSUMAN Comb 50 - 100 ui/ml - sospensione per iniezione - 5 cartucce da 3 ml intramuscolare e sottocutanea; n. 034185241/E (in base 10), 10M80T (in base 32); classe «A»; prezzo ex factory L. 35.142 + I.V.A., prezzo al pubblico L. 58.000 compesa I.V.A;

INSUMAN Comb 50 - 40 ui/ml - sospensione per iniezione - 1 fiala da 10 ml intramuscolare e sottocutanea; n. 034185254/E (in base 10), 10M816 (in base 32); classe «A»; prezzo ex factory L. 9.088 + I.V.A., prezzo al pubblico L. 15.000 compesa I.V.A;

INSUMAN Infusat - 100 ui/ml - soluzione per iniezione - 3 fiale da 10 ml - intramuscolare e sottocutanea; n. 034185278/E (in base 10), 10M81Y (in base 32); classe «A»; prezzo ex factory L. 77.192 + I.V.A., prezzo al pubblico L. 127.400 compesa I.V.A;

INSUMAN Infusat - 100 ui/ml - soluzione per iniezione - 5 cartucce da 3,15 ml intramuscolare e sottocutanea; n. 034185076/E (in base 10), 10M7VN (in base 32) classe «A»; prezzo ex factory L. 44.535 + I.V.A., prezzo al pubblico L. 66.900 compesa I.V.A.

Le altre confezioni sono classificate in classe «C».

Art. 3.

È fatto obbligo all'azienda interessata di comunicare ogni variazione di prezzo o nuovo prezzo della specialità praticato nei Paesi in cui viene commercializzata e di trasmettere trimestralmente al Ministero della sanità i dati di vendita.

Art. 4.

Il presente decreto, che ha effetto dal giorno della sua pubblicazione nella *Gazzetta Ufficiale* della Repubblica italiana, sarà notificato alla ditta Hoechst AG Bruningstrasse, 50 - 65926 Frankfurt Main Germania.

Roma, 14 dicembre 1998

Il capo del dipartimento: MARTINI

ALLEGATO I
RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Insuman Rapid -100 U.I./ml in fiale

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Insuman Rapid è una soluzione neutra di insulina (insulina regolare). Ogni ml di Insuman Rapid contiene 100 U.I. di insulina umana. Ogni fiala contiene 5 ml, equivalenti a 500 U.I. di insulina.
Ogni U.I. (Unità Internazionale) corrisponde a 0,035 mg di insulina umana anidra.
L'insulina umana contenuta in Insuman Rapid è prodotta con DNA ricombinante utilizzando ceppi di *Escherichia coli* K 12.

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile in fiale. Per somministrazione sottocutanea o intramuscolare.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Terapia del diabete mellito quando sia necessario un apporto insulinico.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Generalità
Il trattamento con Insuman Rapid deve essere iniziato e controllato da un medico.

I livelli ematici di glucosio attesi, le preparazioni di insulina da utilizzare ed il dosaggio di insulina (dosi e tempi di somministrazione) devono essere determinati individualmente e modificati secondo la dieta, l'attività fisica e lo stile di vita del singolo paziente.
Il rischio di ipoglicemia deve essere tenuto in considerazione qualora sia necessario mantenere normali livelli di glucosio ematico. La terapia insulinica necessita generalmente di un'appropriata educazione del paziente e di un auto-monitoraggio. E' necessario stabilire se e come il paziente sia in grado di gestire il proprio trattamento insulinico e di monitorare il controllo metabolico.

Le dosi individuali di insulina dipendono dalle determinazioni della glicemia come pure dall'attività fisica del paziente e dall' apporto di carboidrati.
Il medico curante deve istruire il paziente circa la frequenza ed i tempi delle misurazioni della glicemia, e sulla necessità e le modalità delle eventuali misurazioni della glicosuria e dei corpi chetonici urinari. Viene pure consigliato di monitorare il controllo metabolico attraverso determinazioni regolari della emoglobina glicosilata (vedi anche il punto 4.4.).

Deve essere tenuto in considerazione, in particolare durante la terapia insulinica per via intramuscolare o sottocutanea, che l'assorbimento dell'insulina è soggetto a fattori fisiologici ed esterni (ad esempio, la perfusione tissutale, l'esercizio fisico, la temperatura).
I pazienti devono essere aggiornati sul comportamento da tenere in caso non sia assunto il dosaggio prescritto, sia stata somministrata inavvertitamente una dose di insulina troppo elevata o sia stata omessa un'intera dose di insulina o ancora se essi devono saltare un pasto o se non possono assumere cibo agli intervalli previsti.

Dosi giornaliere e tempi di somministrazione

Non ci sono regole fisse per il dosaggio dell'insulina. Tuttavia, la richiesta giornaliera media di insulina varia spesso tra 0.5 e 1.0 U.I. per Kg di peso corporeo. La richiesta metabolica basale è compresa tra il 40 ed il 60% della richiesta totale quotidiana.
Normalmente Insuman Rapid viene iniettata per via sottocutanea 15 - 20 minuti prima di un pasto.

Passaggio a Insuman Rapid

Un aggiustamento del dosaggio si rende necessario quando ai pazienti viene variato il tipo di insulina somministrato. Ciò avviene, per esempio, quando si passa da:

- un'insulina animale (specialmente un'insulina bovina) all'insulina umana (a causa della minore affinità dell'insulina umana per gli anticorpi anti-insulina; si pensa pure che l'insulina umana sia assorbita più rapidamente dalla zona di iniezione).
- una preparazione di insulina umana ad un'altra.
- un regime di insulina regolare pura a uno con insulina ritardo.

La necessità di adattare (ad esempio, ridurre) la dose può verificarsi immediatamente dopo la variazione da un tipo di insulina ad un altro. Alternativamente, questa necessità può emergere gradualmente, anche in un periodo di diverse settimane.

Nel passaggio da un'insulina animale ad una umana, la riduzione di dosaggio può essere necessaria in particolare nei pazienti che:

- erano già mantenuti precedentemente in un intervallo glicemico relativamente basso.
- presentano una tendenza all'ipoglicemia.
- hanno richiesto alte dosi di insulina per la presenza di anticorpi anti-insulina.

Un programma di monitoraggio metabolico particolarmente frequente è necessario nel periodo del passaggio da un tipo di insulina ad un altro e nelle prime settimane successive. In pazienti che richiedono alte dosi di insulina per la presenza di anticorpi anti-insulina, occorre considerare la necessità che tale passaggio avvenga sotto il controllo medico in ambiente ospedaliero o in ambiente similare.

Successiva ottimizzazione del dosaggio

Il miglioramento del controllo metabolico può causare una aumentata sensibilità all'insulina, determinando una ridotta richiesta di insulina. L'ottimizzazione del dosaggio può anche essere necessaria, per esempio, se

- varia il peso del paziente.
- varia lo stile di vita del paziente.
- sussistono altre circostanze che possono causare un'aumentata suscettibilità all'ipo- o iperglicemia (vedi punto 4.4).

Il dosaggio può anche essere ottimizzato durante malattie intercorrenti (vedi 4.4).

Somministrazione

Insuman Rapid contiene 100 U.I. di insulina per ml di soluzione. **Devono essere utilizzate siringhe apposite per questa concentrazione di insulina (100 U.I. per ml).** Le siringhe non devono contenere altri farmaci o residui (per esempio, tracce di eparina).
Insuman Rapid deve essere somministrata per iniezione sottocutanea profonda. In linea generale, Insuman Rapid può anche essere somministrata per via intramuscolare.
Dopo iniezione intramuscolare, l'inizio dell'attività è leggermente più rapida e la durata dell'azione è leggermente più breve che dopo iniezione sottocutanea.
L'insulina non è in grado di abbassare significativamente i livelli glicemici se somministrata per via orale.

L'assorbimento dell'insulina e di conseguenza la diminuzione dei livelli ematici di glucosio può variare secondo l'area di iniezione utilizzata (per esempio, la parete addominale rispetto all'area della coscia). Il paziente può quindi variare l'area di iniezione solo dopo aver consultato il medico. **Tuttavia, i siti di iniezione all'interno dell'area di iniezione devono essere ruotati tra un'iniezione e la successiva.**

Miscele di insuline

Insuman Rapid può essere miscelata con tutte le insuline umane Hoechst, ma NON con quelle specificatamente destinate all'uso in pompe per insulina. Insuman Rapid NON deve anche essere miscelata con insuline di origine animale.

4.3 Controindicazioni

In linea generale, Insuman Rapid non deve essere somministrata a pazienti che sono allergici a questa insulina o ad uno degli eccipienti (vedi 6.1). Ci possono, tuttavia, essere casi in cui non è disponibile nessuna altra preparazione insulinica (ovvero meglio tollerata) e dove non è possibile in alcun modo evitare la somministrazione di insulina. In questi casi, la somministrazione di Insuman Rapid deve essere continuata solo sotto controllo e, se necessario, con un concomitante trattamento antiallergico.
Quando ad un paziente con allergia ad insulina animale si somministra Insuman Rapid, è possibile osservare reazioni crociate immunologiche fra insulina umana ed animale. Inoltre, in casi di allergia ad insulina animale occorre eseguire un test intradermico prima di somministrare Insuman Rapid.

L'insulina non deve essere somministrata in caso di ipoglicemia imminente o manifesta.

Uno stretto controllo glicemico con aumentato rischio di ipoglicemia può essere controindicato nei pazienti con significativa stenosi coronarica o dei vasi sanguigni che irrorano il cervello (rischio di complicanze cardiache o cerebrali dell'ipoglicemia) così come nei pazienti con retinopatia proliferativa, specie se non trattata con il laser (rischio di amaurosi conseguente all'ipoglicemia).

Insuman Rapid non deve essere utilizzata in pompe per insulina esterne o impiantabili o in pompe peristaltiche con tubi in silicone.

4.4 Speciali avvertenze e opportune precauzioni d'impiego

Speciali avvertenze

<u>Iperglicemia</u>

Un aumento dei livelli ematici di glucosio, iperglicemia, chetoacidosi così come stati di iperosmolarità possono intervenire, per esempio, se
- le dosi di insulina sono troppo basse rispetto alle quantità di carboidrati assunti con la dieta.
- l'effetto dell'insulina risulta diminuito (per esempio, a causa di una non corretta conservazione).
- l'esercizio fisico è ridotto.
- la sensibilità all'insulina è ridotta a causa di stress emotivi o fisici dovuti, per esempio, ad un trauma, un intervento chirurgico, un'infezione febbrile o altra patologia.
- vengono somministrati contemporaneamente farmaci con effetto iperglicemico.

Segni e sintomi di uno squilibrio metabolico iperglicemico includono sete, poliuria, glicosuria, chetonuria, astenia, disidratazione cutanea, arrossamento del viso, anoressia, ipotensione e tachicardia. In particolare devono essere immediatamente presi in considerazione sintomi quali il vomito, il dolore addominale, la respirazione profonda rapida, sonnolenza e coma, con concomitante chetoacidosi. Un peggioramento del controllo metabolico può essere pericoloso per la vita.
In relazione alla disponibilità di insulina, la chetoacidosi si può manifestare entro ore o giorni. Non appena si manifestano segni e sintomi di un possibile peggioramento del controllo metabolico occorre valutare il glucosio ematico ed i chetoni urinari e, se necessario, deve essere iniziato immediatamente un trattamento.

Dove la glicemia venga controllata unicamente dall'infusione continua di insulina regolare, la possibilità di una interruzione della somministrazione di insulina con alterazione metabolica deve essere sempre presa in considerazione nei casi di notevole aumento della glicemia. Pertanto, in tali casi devono essere controllate le vie di somministrazione insulinica e deve essere eseguita, non appena possibile, una ricerca dei corpi chetonici urinari.

Ipoglicemia

Si può osservare uno stato di ipoglicemia qualora le dosi di insulina risultassero troppo alte rispetto alla reale necessità.

Segni e sintomi neurologici di ipoglicemia comprendono emicrania, fame insaziabile, nausea, vomito, apatia, sonnolenza, disturbi del sonno, inquietudine, aggressività, difficoltà di concentrazione e di reazioni, umore depresso, confusione, difficoltà di parola, afasia, disordini della vista, tremore, paresi, disturbi sensoriali, sensazione di formicolio e di intorpidimento della bocca, vertigini, perdita dell'autocontrollo, debolezza, delirio, convulsioni, sopore, perdita della conoscenza fino ad arrivare al coma, respiro superficiale, bradicardia. Il quadro clinico di un grave attacco ipoglicemico può assomigliare a quello di un insulto cerebro-vascolare. La maggior parte dei pazienti con un buon controllo glicemico può presentare lievi episodi ipoglicemici senza sperimentare gravi sintomi di neuroglicopenia.
In molti pazienti, i segni e i sintomi neurologici di ipoglicemia sono preceduti da segni di contro-regolazione di tipo adrenergico. In linea generale, più rapido e profondo è l'abbassamento della glicemia, più marcato si presenta il fenomeno della contro-regolazione e della relativa sintomatologia. Questi comprendono sudorazione, cute umida, ansia, tachicardia, ipertensione, palpitazioni, angina pectoris e aritmia cardiaca.

Attacchi ipoglicemici gravi, specialmente se sono ricorrenti, possono determinare un danno neurologico. Episodi ipoglicemici prolungati e gravi possono avere un esito fatale.

I sintomi di allarme dell' ipoglicemia possono essere diversi, meno evidenti o assenti:
- dopo un precedente episodio ipoglicemico.
- pazienti con marcato miglioramento del controllo glicemico, ad esempio con trattamento insulinico intensivo (vedi anche sotto 'Opportune precauzioni d'impiego').
- nei casi in cui l'ipoglicemia si sviluppi gradualmente.
- nei pazienti anziani.
- nel caso di una neuropatia autonomica.
- in pazienti con una lunga storia di diabete.
- in pazienti che soffrono di disturbi psichiatrici.
- in pazienti che ricevono contemporaneamente alcuni altri trattamenti farmacologici (vedi il paragrafo 4.5).

Se si osservano valori di emoglobina glicosilata normali o anche diminuiti occorre pensare che siano avvenuti episodi ricorrenti, non riconosciuti di ipoglicemia, specialmente notturni.

Il rischio di ipoglicemia è elevato
- all'inizio del trattamento insulinico.
- nel passaggio ad un diverso tipo di insulina.
- in pazienti vicini ad un normale controllo glicemico.
- in pazienti con marcate fluttuazioni dei livelli di glucosio ematico.

La probabilità di ipoglicemia è maggiore in pazienti che in passato hanno avuto episodi ipoglicemici severi.

Un grande numero di fattori aumenta la suscettibilità all'ipoglicemia. Questi includono:
- un inappropriato dosaggio insulinico, dosi troppo alte, errori nella somministrazione.
- la mancata cooperazione del paziente (particolarmente negli anziani: incapacità a cooperare).
- pasti omessi, pasti più piccoli dell'usuale, variazioni nella dieta.
- vomito, diarrea.
- consumo di alcool (motivo: riduzione della gluconeogenesi), particolarmente se a digiuno.
- esercizio fisico non abituale, aumentato o prolungato.
- diminuita o ridotta consapevolezza dei sintomi segnali di ipoglicemia.
- migliorata sensibilità all'insulina, per esempio, per superamento dei fattori di stress.
- funzionalità renale variata (ragione: minor richiesta di insulina per un ridotto metabolismo insulinico). Nei pazienti anziani, il progressivo deterioramento della funzionalità renale può determinare una diminuzione della richiesta di insulina.
- severa diminuzione della funzionalità epatica (motivo: riduzione della gluconeogenesi, ridotto metabolismo insulinico con conseguente riduzione della domanda di insulina).

- disordini non compensati del sistema endocrino riguardanti il metabolismo dei carboidrati o della contro-regolazione dell'ipoglicemia (per esempio, nell'ipotiroidismo e nell'insufficienza ipofisaria anteriore o surrenalica).
- co-somministrazione di farmaci ad attività ipoglicemica.
- variazione dell'area di iniezione (motivo: differente assorbimento).

Alcuni fattori possono richiedere un particolare monitoraggio e necessitare di un'ottimizzazione del dosaggio.

L'ipoglicemia può normalmente essere corretta con un'immediata assunzione di carboidrati. Allo scopo di permetterne una pronta correzione, i pazienti devono sempre avere con loro almeno 20 g di glucosio.

Opportune precauzioni d'impiego

Ai pazienti deve essere spiegato come aspirare la dose corretta e miscelare le insuline (se necessario). Devono inoltre essere istruiti sulle norme igieniche e sulle corrette tecniche di iniezione ed infine essere informati dell'importanza di ruotare i siti di iniezione.
Il trattamento insulinico richiede una costante vigilanza per il rischio di iper- e ipoglicemia. I pazienti ed i loro familiari devono sapere come comportarsi in caso di iper- o ipoglicemia anche sospetta e quando occorre avvisare il medico.
Se il controllo glicemico non è ottimale, o se il paziente mostra una tendenza ad episodi iperglicemici o ipoglicemici, è necessario rivedere i siti e le tecniche di iniezione, la manualità e la funzionalità del dispositivo di iniezione, così come la dieta e tutti gli altri fattori che possono determinare iper- o ipoglicemia prima di effettuare variazioni della dose di insulina.

Ipoglicemia

Pazienti per i quali il controllo glicemico si è mostrato decisamente migliorato (ad esempio, dopo terapia insulinica intensiva) possono anche non mostrare alcuni o tutti i sintomi tipici di ipoglicemia. Ciò può avvenire quando si hanno modesti decrementi nei valori di glicemia tali da provocare uno stato ipoglicemico che a sua volta determina solo una debole reazione contro-regolatoria adrenergica. Questi pazienti possono quindi presentare un'ipoglicemia grave con perdita di conoscenza senza che ciò possa essere riconosciuto immediatamente e si abbia modo e tempo per prevenirlo.

Ai pazienti deve essere spiegato come riconoscere i sintomi di allarme e come intervenire. I pazienti con sintomi di allarme adrenergici deboli o assenti devono essere istruiti al fine di riconoscere i sintomi neurologici di ipoglicemia allo stadio iniziale. In molti pazienti che non sono capaci di identificare in modo affidabile i sintomi tipici un incremento dell'autocontrollo glicemico può essere sufficiente a ridurre il rischio di ipoglicemia. In alcuni pazienti, tuttavia, può essere appropriato avere un controllo glicemico meno stretto, e può essere necessario modificare lo stile di vita (ad esempio, evitare situazioni che sono potenzialmente pericolose per loro stessi o per altri).

Retinopatia diabetica

Nei pazienti con retinopatia diabetica si raccomanda di evitare una repentina normalizzazione dei valori metabolici. In tal caso, la retinopatia potrebbe peggiorare temporaneamente. Vedi punto 4.3.

Malattie intercorrenti

Malattie intercorrenti necessitano di un monitoraggio metabolico intensificato. In molti casi i tests delle urine per i chetoni sono indicativi, e spesso è necessario modificare la dose di insulina. La domanda di insulina risulta spesso aumentata. Deve essere mantenuto un apporto di carboidrati anche se i pazienti mangiano poco o non mangiano oppure vomitano etc. L'insulina non deve mai essere completamente sospesa.
I pazienti devono informare i loro medici curanti qualora intervenga un'altra malattia, ed anche altri medici che dovessero avere in cura i pazienti devono essere informati della presenza di diabete e del trattamento corrente.

Viaggi

Prima di iniziare un viaggio occorre chiarire tutte le necessità legate alla terapia diabetica, ad esempio

- approvvigionamento di insulina, capacità di richiedere le preparazioni di insulina nel paese di destinazione, conservazione dell'insulina.
- approvvigionamento dei materiali per effettuare il monitoraggio metabolico e per praticare le iniezioni.
- dosaggio dell'insulina durante il viaggio, cambiamento dell'ora secondo le zone geografiche interessate.
- rischi possibili di nuove malattie.

4.5 Interazioni con altri medicinali e interazioni di qualsiasi altro genere

La somministrazione concomitante di alcuni farmaci può aumentare l'effetto ipoglicemizzante e sulla suscettibilità all'ipoglicemia, per cui è necessaria una ottimizzazione del dosaggio. Questi farmaci comprendono:
altri farmaci antidiabetici orali (nel diabete di tipo II); ACE inibitori, acido acetilsalicilico e altri salicilati come l'acido para-amminosalicilico (specialmente ad alte dosi; a dosaggi tossici, inoltre, si ha un aumento del glucosio ematico); amfetamine; antibiotici sulfamidici; cibenzoline; ciclofosfamide; disopiramide; fenfluramina; fenossibenzamina; fentolamina; fibrati; fluoxetina; guanetidina; ifosfamide; MAO inibitori; pentossifillina; perexilina; propoxifene; somatostatina e analoghi della somatostatina; steroidi anabolizzanti ed ormoni sessuali maschili; tetracicline; tritoqualina; trofosfamide.

Altri farmaci possono ridurre l'effetto ipoglicemizzante e aumentare la tendenza all'iperglicemia. L'ottimizzazione del dosaggio insulinico può divenire necessario anche in tali casi. Questi farmaci comprendono:
acido nicotinico in alte dosi; ACTH (corticotropina); barbiturici; corticosteroidi; danazolo; diazossido; diuretici; doxazosina; eparina; epinefrina (adrenalina), salbutamolo, terbutalina e altri agenti simpatico-mimetici; estrogeni e progestinici; fenitoina; fenotiazina; glucagone isoniazide; lassativi compresa la fenolftaleina dopo uso prolungato (a causa di un decremento dei livelli sierici di potassio); ormoni tiroidei; prazosin; somatotropina.

Clonidina, reserpina e sali di litio possono potenziare o ridurre gli effetti del controllo del glucosio ematico da parte dell'insulina. La pentamidina può causare ipoglicemia, a volte seguita da iperglicemia.

I beta-bloccanti diminuiscono la tolleranza al glucosio e, in pazienti con diabete mellito, ciò può causare un'alterazione del controllo metabolico. Inoltre i beta-bloccanti aumentano la tendenza all'ipoglicemia (motivo: alterazione della contro-regolazione).

Sotto l'effetto di farmaci simpaticolitici come beta-bloccanti, clonidina, guanitidina e reserpina, i segni di contro-regolazione adrenergica possono essere ridotti o assenti.

L'alcool può provocare un incremento dei livelli di glicemia. Una grande quantità di alcool può ridurre la gluconeogenesi e quindi aumentare il rischio di ipoglicemia. Deve essere preso in considerazione il contenuto in carboidrati di una bevanda alcolica.

4.6 Uso durante la gravidanza e l'allattamento

Gravidanza

Se non trattato durante la gravidanza, il diabete mellito costituisce un rischio durante lo sviluppo intrauterino. La terapia diabetica deve quindi essere continuata durante la gravidanza.

L'insulina non attraversa la barriera placentare. Sia l'ipoglicemia sia l'iperglicemia aumentano il rischio di malformazioni fetali e della morte intra-uterina. L'iperglicemia aumenta il rischio di macrosomia (quest'ultima porta ad un incremento del rischio di parto distocico). Occorre quindi prestare molta attenzione al controllo glicemico e al monitoraggio metabolico durante la gravidanza e le pazienti devono informare i loro medici se pensano di iniziare una gravidanza o sono già in gravidanza.

Le quantità di insulina richieste variano durante la gravidanza e necessariamente dovrà essere ottimizzato il dosaggio. La quantità necessaria diminuisce nel primo trimestre di gravidanza e aumenta nell'ultimo periodo (generalmente a partire dal secondo trimestre). Immediatamente dopo il parto, la quantità di insulina necessaria diminuisce rapidamente (aumenta il rischio di ipoglicemia).
Non si ha esperienza con l'uso di Insuman Rapid in gravidanza.

Allattamento

Non ci sono controindicazioni all'uso di Insuman Rapid durante l'allattamento. Le donne che allattano possono richiedere un aggiustamento del dosaggio insulinico e della dieta.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare e sull'uso di macchine

La capacità del paziente di concentrarsi e reagire può mutare a causa di ipoglicemia o iperglicemia o anche, per esempio, per una diminuzione della vista (vedi il paragrafo 4.8). Ciò può essere un rischio in situazioni dove queste caratteristiche sono di particolare importanza (ad esempio, guidando un'auto o lavorando con delle macchine).

4.8 Effetti indesiderati

Ipoglicemia

L'ipoglicemia può essere causata da una dose di insulina maggiore di quella richiesta. Vedere anche paragrafo 4.4.

Occhi

Una variazione marcata del controllo glicemico può causare un peggioramento temporaneo della vista (motivo: temporanea alterazione nella imbibizione e quindi nell'indice di rifrazione del cristallino, dovuta ai valori di glucosio ematico).
Una repentina normalizzazione della glicemia può causare un peggioramento temporaneo della retinopatia. Nei pazienti con retinopatia proliferativa, in particolare se non trattati con laser, attacchi ipoglicemici gravi possono causare amaurosi.

Lipoipertrofia, lipoatrofia

La lipoipertrofia può presentarsi nella zona di inoculo come effetto lipogenico locale dell'insulina; la lipoatrofia può essere il risultato di reazioni infiammatorie croniche locali. In entrambi i casi, l'assorbimento locale di insulina può essere diminuito. La rotazione continua del sito di iniezione all'interno di una determinata area può contribuire a ridurre o ad abolire queste reazioni.

Reazioni di ipersensibilità

Si può verificare l'arrossamento non specifico e transitorio nel sito di iniezione. In rari casi, le reazioni di ipersensibilità locali di tipo immediato o ritardato (ad esempio reazioni di Arthus) possono essere dovute all'insulina o agli altri eccipienti. Esse possono manifestarsi come prurito locale, papule, eritema, indurimento o un insolito intenso dolore nel sito di inoculazione, ma anche come noduli cutanei o sottocutanei. Tali reazioni di ipersensibilità possono anche diffondersi nell'area circostante il sito di iniezione.
Reazioni di ipersensibilità generalizzate di tipo immediato all'insulina o a qualsiasi altro eccipiente sono molto rare. Possono essere accompagnate, per esempio, da reazioni epidermiche sistemiche, angioedema, broncospasmo, ipotensione e shock con pericolo per la vita. Se tali reazioni avvenissero, è necessario cambiare la preparazione insulinica o attuare una desensibilizzazione (vedi punto 4.3).

Altre reazioni

La somministrazione di insulina può determinare la formazione di anticorpi anti-insulina. In rari casi la presenza di tali anticorpi può richiedere un aggiustamento del dosaggio al fine di correggere una tendenza all'iperglicemia o all'ipoglicemia.

L'insulina può causare una ritenzione di sodio ed edema, particolarmente se è stato migliorato un precedente cattivo controllo metabolico con una terapia insulinica intensiva.
Come conseguenza di una ipoglicemia acuta di grado relativamente elevato (ad esempio nel trattamento di chetoacidosi o di una condizione di iperglicemia-iperosmolare) si possono manifestare ipokaliemia (con possibili complicazioni cardiache) o edema cerebrale.

4.9 Sovradosaggio

Sintomi

Un sovradosaggio di insulina può determinare una grave e talvolta persistente e pericolosa ipoglicemia.

Misure

Se il paziente è conscio deve immediatamente assumere da 10 a 20 g di glucosio (o una quantità equivalente di un altro zucchero) e ripeterlo se necessario circa ogni 20 minuti. Inoltre, devono essere somministrati carboidrati ad azione prolungata.
Se il paziente non è cosciente, occorre somministrare per via intramuscolare 1 mg di glucagone. Non vi è un rischio rilevante confrontato con il beneficio previsto nell'iniettare il glucagone anche nel caso in cui l'ipoglicemia non sia certa.Tale trattamento non può essere tuttavia praticato dopo un elevato consumo di alcool (in tal caso il glucagone non può esercitare un effetto adeguato).
Come alternativa al glucagone o se l'iniezione di glucagone non è sufficiente a ristabilire immediatamente il controllo metabolico, agli adulti possono essere somministrati per via endovenosa da 20 a 30 ml di una soluzione di glucosio al 30 - 50% e questa dose può essere ripetuta quando necessario. Nei bambini la dose è ridotta in funzione del peso corporeo.

Se l'ipoglicemia è grave o di lunga durata è normalmente necessario che l'iniezione di glucagone e/o di glucosio sia seguita da un'infusione di una soluzione di glucosio a più bassa concentrazione (mentre simultaneamente si monitora il valore della glicemia) per prevenire il ripetersi della ipoglicemia. Inoltre, può essere ripetuta la somministrazione di glucagone (i.m. o s.c.). Nei bambini, a causa del possibile rischio di danno da iperglicemia, il glucosio deve essere somministrato con estrema cautela e nel contempo devono essere monitorati i livelli di glucosio ematico.
Una volta che il paziente ha ripreso conoscenza, devono essere somministrati oralmente i carboidrati a lunga-azione al fine di prevenire una ipoglicemia.

E' necessario un attento monitoraggio fino a quando non si è stabilito che il paziente è fuori pericolo. Occorre ricordare che l'ipoglicemia può ripresentarsi dopo un iniziale recupero e che i sintomi soggettivi tipici di una seconda crisi ipoglicemica possono essere diversi, deboli o assenti.
L'ospedalizzazione può essere necessaria in alcune circostanze, anche come misura precauzionale.
Può anche essere necessario un monitoraggio e un trattamento in terapia intensiva.

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Agente antidiabetico. Codice ATC: A10AB01 Insulina umana, ad azione rapida.

Meccanismo d'azione

Insulina
- riduce i livelli di glucosio ematico e determina effetti anabolici mentre riduce gli effetti catabolici.
- aumenta il trasporto di glucosio all'interno delle cellule così come la formazione di glicogeno nei muscoli e nel fegato e migliora l'utilizzazione del piruvato. Inibisce la glicogenolisi e la gluconeogenesi.
- incrementa la lipogenesi nel fegato e nel tessuto adiposo e inibisce la lipolisi.
- promuove il richiamo intracellulare di aminoacidi e promuove la sintesi proteica.

- aumenta il richiamo di potassio a livello intracellulare.

Caratteristiche farmacodinamiche

Insuman Rapid è un'insulina con inizio di attività rapido e breve durata di azione. Dopo somministrazione sottocutanea l'inizio dell'attività si manifesta in circa 30 minuti; la fase di massima attività è compresa tra 1 e 4 ore dopo l'iniezione, con una durata di azione tra 7 e 9 ore.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Nei soggetti sani, l'emivita sierica dell'insulina è di circa 4 - 6 minuti. Essa risulta più prolungata nei pazienti con grave insufficienza renale. Tuttavia va sottolineato che la farmacocinetica dell'insulina non riflette la sua azione metabolica.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

La tossicità acuta è stata studiata nei ratti dopo somministrazione sottocutanea. Non è stato rilevato alcun evidente effetto tossico. Gli studi sulla tollerabilità locale eseguiti con somministrazione sottocutanea e intramuscolare nei conigli non dimostrarono effetti particolarmente evidenti. Studi sugli effetti farmacodinamici dopo somministrazione sottocutanea nel coniglio e nel cane hanno evidenziato le reazioni ipoglicemiche attese.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

M-cresolo, sodio diidrogeno fosfato biidrato, glicerolo, sodio idrossido, acido cloridrico, acqua per preparazioni iniettabili.

6.2 Incompatibilità

Come tutte le preparazioni di insulina Insuman Rapid non deve essere miscelata con soluzioni che contengano agenti riducenti come i tioli ed i solfiti. Occorre inoltre ricordare che le insuline normali neutre precipitano ad un pH nel range di 4.5 - 6.5.
Per quanto riguarda la miscelabilità e l'incompatibilità con altre insuline vedere il punto 4.2.
Occorre fare attenzione che alcool o altri disinfettanti non siano presenti nelle soluzioni di insulina.

6.3 Periodo di stabilità

A patto che le condizioni di conservazione per lunghi periodi descritte al punto 6.4 siano rispettate, il prodotto in confezionamento integro ha una validità di 2 anni. La data di scadenza è riportata sulla scatola e sulla etichetta della fiala.
Una volta aperta, la fiala può essere utilizzata fino a 4 settimane a patto che le condizioni di conservazione indicate al punto 6.4 siano rispettate.
Occorre ricordare che la data della prima utilizzazione della fiala dovrebbe essere annotata sull'etichetta.

6.4 Speciali precauzioni per la conservazione

Condizioni di conservazione a lungo termine: Insuman Rapid deve essere mantenuta al riparo dalla luce diretta a una temperatura temperature compresa fra + 2°C e + 8°C (ad esempio nel frigorifero). Insuman Rapid non deve essere congelata; occorre assicurarsi che il contenitore non sia in contatto direttamente con il compartimento congelatore o con pacchi congelati.
Condizioni di conservazione durante l'uso: Una volta usata la fiala può essere conservata a temperatura fino a + 25°C, ma lontano da una fonte di calore o luce diretta.

6.5 Natura e contenuto della confezione

Una fiala da 5,0 ml (incolore con vetro di tipo I) con una capsula in alluminio ghierata con inserita una guarnizione (gomma clorobutilica di tipo I grigia) e con un cappuccio a strappo (polipropilene). Contenuto: 5,0 ml di soluzione corrispondenti a 500 U.I. di insulina.
Sono disponibili confezioni da 1 e da 5 fiale.

6.6 Istruzioni per l'impiego/la manipolazione e per l'eliminazione del medicinale inutilizzato o degli scarti del suddetto medicinale (se necessario)

Prima di aspirare l'insulina dalla fiala la prima volta, togliere la capsula di protezione in plastica.
Non agitare la fiala vigorosamente poiché ciò può determinare la formazione di schiuma.
La schiuma può interferire con la corretta misurazione della dose.
Insuman Rapid deve essere usato solo se la soluzione è limpida, priva di colorazione, di aspetto simile all'acqua senza particelle solide visibili.

Miscele di insulina

Se devono essere aspirate due differenti insuline in una singola siringa, si raccomanda di aspirare prima l'insulina ad azione pronta per prevenire la contaminazione della fiala con la preparazione ritardo. E' opportuno iniettare immediatamente dopo la miscelazione.
Non devono essere mescolate insuline con differenti concentrazioni (ad esempio, 100 U.I. per ml e 40 U.I. per ml).

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Hoechst AG, D-65926 Frankfurt am Main, Germania

8. NUMERO DI ISCRIZIONE NEL REGISTRO COMUNITARIO DEI MEDICINALI

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE / DEL RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Insuman Rapid 100 U.I./ml in cartucce

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Insuman Rapid è una soluzione neutra di insulina (insulina regolare). Ogni ml di Insuman Rapid contiene 100 U.I. di insulina umana. Ogni cartuccia contiene 3 ml, equivalenti a 300 U.I. di insulina.
Ogni U.I. (Unità Internazionale) corrisponde a 0,035 mg di insulina umana anidra.
L'insulina umana contenuta in Insuman Rapid è prodotta con DNA ricombinante utilizzando ceppi di *Escherichia coli* K 12.

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile in cartucce, realizzata per l'utilizzazione congiunta con ®Optipen. Per somministrazione sottocutanea o intramuscolare.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Terapia del diabete mellito quando sia necessario un apporto insulinico.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Generalità-

Il trattamento con Insuman Rapid deve essere iniziato e controllato da un medico.

I livelli ematici di glucosio attesi, le preparazioni di insulina da utilizzare ed il dosaggio di insulina (dosi e tempi di somministrazione) devono essere determinati individualmente e modificati secondo la dieta, l'attività fisica e lo stile di vita del singolo paziente.
Il rischio di ipoglicemia deve essere tenuto in considerazione qualora sia necessario mantenere normali livelli di glucosio ematico. La terapia insulinica necessita generalmente di un'appropriata educazione del paziente e di un auto-monitoraggio. E' necessario stabilire se e come il paziente sia in grado di gestire il proprio trattamento insulinico e di monitorare il controllo metabolico.

Le dosi individuali di insulina dipendono dalle determinazioni della glicemia come pure dall'attività fisica del paziente e dall' apporto di carboidrati.
Il medico curante deve istruire il paziente circa la frequenza ed i tempi delle misurazioni della glicemia, e sulla necessità e le modalità delle eventuali misurazioni della glicosuria e dei corpi chetonici urinari. Viene pure consigliato di monitorare il controllo metabolico attraverso determinazioni regolari della emoglobina glicosilata (vedi anche il punto 4.4.).

Deve essere tenuto in considerazione, in particolare durante la terapia insulinica per via intramuscolare o sottocutanea, che l'assorbimento dell'insulina è soggetto a fattori fisiologici ed esterni (ad esempio, la perfusione tissutale, l'esercizio fisico, la temperatura).
I pazienti devono essere aggiornati sul comportamento da tenere in caso non sia assunto il dosaggio prescritto, sia stata somministrata inavvertitamente una dose di insulina troppo elevata o sia stata omessa un'intera dose di insulina o ancora se essi devono saltare un pasto o se non possono assumere cibo agli intervalli previsti.

Dosi giornaliere e tempi di somministrazione

Non ci sono regole fisse per il dosaggio dell'insulina. Tuttavia, la richiesta giornaliera media di insulina varia spesso tra 0.5 e 1.0 U.I. per Kg di peso corporeo. La richiesta metabolica basale è compresa tra il 40 ed il 60% della richiesta totale quotidiana.

Normalmente Insuman Rapid viene iniettata per via sottocutanea 15 - 20 minuti prima di un pasto.

Passaggio a Insuman Rapid

Un aggiustamento del dosaggio si rende necessario quando ai pazienti viene variato il tipo di insulina somministrato. Ciò avviene, per esempio, quando si passa da:
- un'insulina animale (specialmente un'insulina bovina) all'insulina umana (a causa della minore affinità dell'insulina umana per gli anticorpi anti-insulina; si pensa pure che l'insulina umana sia assorbita più rapidamente dalla zona di iniezione).
- una preparazione di insulina umana ad un'altra.
- un regime di insulina regolare pura a uno con insulina ritardo.

La necessità di adattare (ad esempio, ridurre) la dose può verificarsi immediatamente dopo la variazione da un tipo di insulina ad un altro. Alternativamente, questa necessità può emergere gradualmente, anche in un periodo di diverse settimane.

Nel passaggio da un'insulina animale ad una umana, la riduzione di dosaggio può essere necessaria in particolare nei pazienti che:
- erano già mantenuti precedentemente in un intervallo glicemico relativamente basso.
- presentano una tendenza all'ipoglicemia.
- hanno richiesto alte dosi di insulina per la presenza di anticorpi anti-insulina.

Un programma di monitoraggio metabolico particolarmente frequente è necessario nel periodo del passaggio da un tipo di insulina ad un altro e nelle prime settimane successive. In pazienti che richiedono alte dosi di insulina per la presenza di anticorpi anti-insulina, occorre considerare la necessità che tale passaggio avvenga sotto il controllo medico in ambiente ospedaliero o in ambiente similare.

Successiva ottimizzazione del dosaggio

Il miglioramento del controllo metabolico può causare una aumentata sensibilità all'insulina, determinando una ridotta richiesta di insulina. L'ottimizzazione del dosaggio può anche essere necessaria, per esempio, se
- varia il peso del paziente.
- varia lo stile di vita del paziente.
- sussistono altre circostanze che possono causare un'aumentata suscettibilità all'ipo- o iperglicemia (vedi punto 4.4).

Il dosaggio può anche essere ottimizzato durante malattie intercorrenti (vedi 4.4).

Somministrazione

Insuman Rapid in cartucce è stata studiata per essere utilizzata con ®OptiPen.
Insuman Rapid viene somministrata per iniezione sottocutanea profonda. In linea generale, Insuman Rapid può anche essere somministrata per via intramuscolare.
Dopo iniezione intramuscolare, l'inizio dell'attività è leggermente più rapida e la durata dell'azione è leggermente più breve che dopo iniezione sottocutanea.
L'insulina non è in grado di abbassare significativamente i livelli glicemici se somministrata per via orale.

L'assorbimento dell'insulina e di conseguenza la diminuzione dei livelli ematici di glucosio può variare secondo l'area di iniezione utilizzata (per esempio, la parete addominale rispetto all'area della coscia). Il paziente può quindi variare l'area di iniezione solo dopo aver consultato il medico. **Tuttavia, i siti di iniezione all'interno dell'area di iniezione devono essere ruotati tra un'iniezione e la successiva.**

Se il sistema pronto all'uso presenta un cattivo funzionamento, l'insulina può essere aspirata dalla cartuccia in una siringa e successivamente iniettata. Tuttavia, occorre considerare che Insuman Rapid è un'insulina in sospensione altamente concentrata (100 U.I. di insulina per ml). Devono pertanto essere utilizzate solo siringhe apposite per questa concentrazione di insulina (100 U.I. per ml).

Miscele di insuline

Insuman Rapid può essere miscelata con tutte le insuline umane Hoechst, ma NON con quelle specificatamente destinate all'uso in pompe per insulina. Insuman Rapid NON deve anche essere miscelata con insuline di origine animale.

4.3 Controindicazioni

In linea generale, Insuman Rapid non deve essere somministrata a pazienti che sono allergici a questa insulina o ad uno degli eccipienti (vedi 6.1). Ci possono, tuttavia, essere casi in cui non è disponibile nessuna altra preparazione insulinica (ovvero meglio tollerata) e dove non è possibile in alcun modo evitare la somministrazione di insulina. In questi casi, la somministrazione di Insuman Rapid deve essere continuata solo sotto controllo e, se necessario, con un concomitante trattamento antiallergico.
Quando ad un paziente con allergia ad insulina animale si somministra Insuman Rapid, è possibile osservare reazioni crociate immunologiche fra insulina umana ed animale. Inoltre, in casi di allergia ad insulina animale occorre eseguire un test intradermico prima di somministrare Insuman Rapid.

L'insulina non deve essere somministrata in caso di ipoglicemia imminente o manifesta.

Uno stretto controllo glicemico con aumentato rischio di ipoglicemia può essere controindicato nei pazienti con significativa stenosi coronarica o dei vasi sanguigni che irrorano il cervello (rischio di complicanze cardiache o cerebrali dell'ipoglicemia) così come nei pazienti con retinopatia proliferativa, specie se non trattata con il laser (rischio di amaurosi conseguente all'ipoglicemia).

Insuman Rapid non deve essere utilizzata in pompe per insulina esterne o impiantabili o in pompe peristaltiche con tubi in silicone.

4.4 Speciali avvertenze e opportune precauzioni d'impiego

Speciali avvertenze

Iperglicemia

Un aumento dei livelli ematici di glucosio, iperglicemia, chetoacidosi così come stati di iperosmolarità possono intervenire, per esempio, se

- le dosi di insulina sono troppo basse rispetto alle quantità di carboidrati assunti con la dieta.
- l'effetto dell'insulina risulta diminuito (per esempio, a causa di una non corretta conservazione).
- l'esercizio fisico è ridotto.
- la sensibilità all'insulina è ridotta a causa di stress emotivi o fisici dovuti, per esempio, ad un trauma, un intervento chirurgico, un'infezione febbrile o altra patologia.
- vengono somministrati contemporaneamente farmaci con effetto iperglicemico.

Anche il cattivo funzionamento della penna per insulina può essere una causa di insufficiente dosaggio dell'insulina con conseguente iperglicemia.

Segni e sintomi di uno squilibrio metabolico iperglicemico includono sete, poliuria, glicosuria, chetonuria, astenia, disidratazione cutanea, arrossamento del viso, anoressia, ipotensione e tachicardia. In particolare devono essere immediatamente presi in considerazione sintomi quali il vomito, il dolore addominale, la respirazione profonda rapida, sonnolenza e coma, con concomitante chetoacidosi. Un peggioramento del controllo metabolico può essere pericoloso per la vita.
In relazione alla disponibilità di insulina, la chetoacidosi si può manifestare entro ore o giorni. Non appena si manifestano segni e sintomi di un possibile peggioramento del controllo metabolico occorre valutare il glucosio ematico ed i chetoni urinari e, se necessario, deve essere iniziato immediatamente un trattamento.

Dove la glicemia venga controllata unicamente dall'infusione continua di insulina regolare, la possibilità di una interruzione della somministrazione di insulina con alterazione metabolica deve essere sempre presa in considerazione nei casi di notevole aumento della glicemia. Pertanto, in tali casi devono essere controllate le vie di somministrazione insulinica e deve essere eseguita, non appena possibile, una ricerca dei corpi chetonici urinari.

Ipoglicemia

Si può osservare uno stato di ipoglicemia qualora le dosi di insulina risultassero troppo alte rispetto alla reale necessità.

Segni e sintomi neurologici di ipoglicemia comprendono emicrania, fame insaziabile, nausea, vomito, apatia, sonnolenza, disturbi del sonno, inquietudine, aggressività, difficoltà di concentrazione e di reazioni, umore depresso, confusione, difficoltà di parola, afasia, disordini della vista, tremore, paresi, disturbi sensoriali, sensazione di formicolio e di intorpidimento della bocca, vertigini, perdita dell'autocontrollo, debolezza, delirio, convulsioni, sopore, perdita della conoscenza fino ad arrivare al coma, respiro superficiale, bradicardia. Il quadro clinico di un grave attacco ipoglicemico può assomigliare a quello di un insulto cerebro-vascolare. La maggior parte dei pazienti con un buon controllo glicemico può presentare lievi episodi ipoglicemici senza sperimentare gravi sintomi di neuroglicopenia.
In molti pazienti, i segni e i sintomi neurologici di ipoglicemia sono preceduti da segni di contro-regolazione di tipo adrenergico. In linea generale, più rapido e profondo è l'abbassamento della glicemia, più marcato si presenta il fenomeno della contro-regolazione e della relativa sintomatologia. Questi comprendono sudorazione, cute umida, ansia, tachicardia, ipertensione, palpitazioni, angina pectoris e aritmia cardiaca.

Attacchi ipoglicemici gravi, specialmente se sono ricorrenti, possono determinare un danno neurologico. Episodi ipoglicemici prolungati e gravi possono avere un esito fatale.

I sintomi di allarme dell' ipoglicemia possono essere diversi, meno evidenti o assenti:
- dopo un precedente episodio ipoglicemico.
- pazienti con marcato miglioramento del controllo glicemico, ad esempio con trattamento insulinico intensivo (vedi anche sotto 'Opportune precauzioni d'impiego').
- nei casi in cui l'ipoglicemia si sviluppi gradualmente.
- nei pazienti anziani.
- nel caso di una neuropatia autonomica.
- in pazienti con una lunga storia di diabete.
- in pazienti che soffrono di disturbi psichiatrici.
- in pazienti che ricevono contemporaneamente alcuni altri trattamenti farmacologici (vedi il paragrafo 4.5).

Se si osservano valori di emoglobina glicosilata normali o anche diminuiti occorre pensare che siano avvenuti episodi ricorrenti, non riconosciuti di ipoglicemia, specialmente notturni.

Il rischio di ipoglicemia è elevato
- all'inizio del trattamento insulinico.
- nel passaggio ad un diverso tipo di insulina.
- in pazienti vicini ad un normale controllo glicemico.
- in pazienti con marcate fluttuazioni dei livelli di glucosio ematico.

La probabilità di ipoglicemia è maggiore in pazienti che in passato hanno avuto episodi ipoglicemici severi.

Un grande numero di fattori aumenta la suscettibilità all'ipoglicemia. Questi includono:
- un inappropriato dosaggio insulinico, dosi troppo alte, errori nella somministrazione
  la mancata cooperazione del paziente (particolarmente negli anziani: incapacità a cooperare).
- pasti omessi, pasti più piccoli dell'usuale, variazioni nella dieta.
- vomito, diarrea.
- consumo di alcool (motivo: riduzione della gluconeogenesi), particolarmente se a digiuno
  esercizio fisico non abituale, aumentato o prolungato.
  diminuita o ridotta consapevolezza dei sintomi segnali di ipoglicemia.
  migliorata sensibilità all'insulina, per esempio, per superamento dei fattori di stress.

- funzionalità renale variata (ragione: minor richiesta di insulina per un ridotto metabolismo insulinico). Nei pazienti anziani, il progressivo deterioramento della funzionalità renale può determinare una diminuzione della richiesta di insulina.
- severa diminuzione della funzionalità epatica (motivo: riduzione della gluconeogenesi, ridotto metabolismo insulinico con conseguente riduzione della domanda di insulina).
- disordini non compensati del sistema endocrino riguardanti il metabolismo dei carboidrati o della contro-regolazione dell'ipoglicemia (per esempio, nell'ipotiroidismo e nell'insufficienza ipofisaria anteriore o surrenalica).
- co-somministrazione di farmaci ad attività ipoglicemica.
- variazione dell'area di iniezione (motivo: differente assorbimento).

Alcuni fattori possono richiedere un particolare monitoraggio e necessitare di un'ottimizzazione del dosaggio.

L'ipoglicemia può normalmente essere corretta con un'immediata assunzione di carboidrati. Allo scopo di permetterne una pronta correzione, i pazienti devono sempre avere con loro almeno 20 g di glucosio.

Opportune precauzioni d'impiego

Ai pazienti deve essere spiegato come aspirare la dose corretta di insulina. Devono inoltre essere istruiti sulle norme igieniche e sulle corrette tecniche di iniezione ed infine essere informati dell'importanza di ruotare i siti di iniezione.
Inoltre i pazienti devono essere in grado di utilizzare in modo appropriato il sistema pronto all'uso ed essere al corrente del potenziale malfunzionamento e delle misure da intraprendere in tal caso.
Il trattamento insulinico richiede una costante vigilanza per il rischio di iper- e ipoglicemia. I pazienti ed i loro familiari devono sapere come comportarsi in caso di iper- o ipoglicemia anche sospetta e quando occorre avvisare il medico.
Se il controllo glicemico non è ottimale, o se il paziente mostra una tendenza ad episodi iperglicemici o ipoglicemici, è necessario rivedere i siti e le tecniche di iniezione, la manualità e la funzionalità del dispositivo di iniezione, così come la dieta e tutti gli altri fattori che possono determinare iper- o ipoglicemia prima di effettuare variazioni della dose di insulina.

Ipoglicemia

Pazienti per i quali il controllo glicemico si è mostrato decisamente migliorato (ad esempio, dopo terapia insulinica intensiva) possono anche non mostrare alcuni o tutti i sintomi tipici di ipoglicemia. Ciò può avvenire quando si hanno modesti decrementi nei valori di glicemia tali da provocare uno stato ipoglicemico che a sua volta determina solo una debole reazione contro-regolatoria adrenergica. Questi pazienti possono quindi presentare un'ipoglicemia grave con perdita di conoscenza senza che ciò possa essere riconosciuto immediatamente e si abbia modo e tempo per prevenirlo.

Ai pazienti deve essere spiegato come riconoscere i sintomi di allarme e come intervenire. I pazienti con sintomi di allarme adrenergici deboli o assenti devono essere istruiti al fine di riconoscere i sintomi neurologici di ipoglicemia allo stadio iniziale. In molti pazienti che non sono capaci di identificare in modo affidabile i sintomi tipici un incremento dell'autocontrollo glicemico può essere sufficiente a ridurre il rischio di ipoglicemia. In alcuni pazienti, tuttavia, può essere appropriato avere un controllo glicemico meno stretto, e può essere necessario modificare lo stile di vita (ad esempio, evitare situazioni che sono potenzialmente pericolose per loro stessi o per altri).

Retinopatia diabetica

Nei pazienti con retinopatia diabetica si raccomanda di evitare una repentina normalizzazione dei valori metabolici. In tal caso, la retinopatia potrebbe peggiorare temporaneamente. Vedi punto 4.3.

Malattie intercorrenti

Malattie intercorrenti necessitano di un monitoraggio metabolico intensificato. In molti casi i tests delle urine per i chetoni sono indicativi, e spesso è necessario modificare la dose di insulina. La domanda di insulina risulta spesso aumentata. Deve essere mantenuto un apporto di carboidrati anche se i pazienti mangiano poco o non mangiano oppure vomitano etc. L'insulina non deve mai essere completamente sospesa.
I pazienti devono informare i loro medici curanti qualora intervenga un'altra malattia, ed anche altri medici che dovessero avere in cura i pazienti devono essere informati della presenza di diabete e del trattamento corrente.

Viaggi

Prima di iniziare un viaggio occorre chiarire tutte le necessità legate alla terapia diabetica, ad esempio

- approvvigionamento di insulina, capacità di richiedere le preparazioni di insulina nel paese di destinazione, conservazione dell'insulina.
- approvvigionamento dei materiali per effettuare il monitoraggio metabolico e per praticare le iniezioni.
- dosaggio dell'insulina durante il viaggio, cambiamento dell'ora secondo le zone geografiche interessate.
- rischi possibili di nuove malattie.

4.5 Interazioni con altri medicinali e interazioni di qualsiasi altro genere

La somministrazione concomitante di alcuni farmaci può aumentare l'effetto ipoglicemizzante e sulla suscettibilità all'ipoglicemia, per cui è necessaria una ottimizzazione del dosaggio. Questi farmaci comprendono:
altri farmaci antidiabetici orali (nel diabete di tipo II); ACE inibitori; acido acetilsalicilico e altri salicilati come l'acido para-amminosalicilico (specialmente ad alte dosi; a dosaggi tossici, inoltre, si ha un aumento del glucosio ematico); amfetamine; antibiotici sulfamidici; cibenzoline; ciclofosfamide; disopiramide; fenfluramina; fenossibenzamina; fentolamina; fibrati; fluoxetina; guanetidina; ifosfamide; MAO inibitori; pentossifillina; perexilina; propoxifene; somatostatina e analoghi della somatostatina; steroidi anabolizzanti ed ormoni sessuali maschili; tetracicline; tritoqualina; trofosfamide.

Altri farmaci possono ridurre l'effetto ipoglicemizzante e aumentare la tendenza all'iperglicemia. L'ottimizzazione del dosaggio insulinico può divenire necessario anche in tali casi. Questi farmaci comprendono:
acido nicotinico in alte dosi; ACTH (corticotropina); barbiturici; corticosteroidi; danazolo; diazossido; diuretici; doxazosina; eparina; epinefrina (adrenalina), salbutamolo, terbutalina e altri agenti simpatico-mimetici; estrogeni e progestinici; fenitoina; fenotiazina; glucagone; isoniazide; lassativi compresa la fenolftaleina dopo uso prolungato (a causa di un decremento dei livelli sierici di potassio); ormoni tiroidei; prazosin; somatotropina.

Clonidina, reserpina e sali di litio possono potenziare o ridurre gli effetti del controllo del glucosio ematico da parte dell'insulina. La pentamidina può causare ipoglicemia, a volte seguita da iperglicemia.

I beta-bloccanti diminuiscono la tolleranza al glucosio e, in pazienti con diabete mellito, ciò può causare un'alterazione del controllo metabolico. Inoltre i beta-bloccanti aumentano la tendenza all'ipoglicemia (motivo: alterazione della contro-regolazione).

Sotto l'effetto di farmaci simpaticolitici come beta-bloccanti, clonidina, guanitidina e reserpina, i segni di contro-regolazione adrenergica possono essere ridotti o assenti.

L'alcool può provocare un incremento dei livelli di glicemia. Una grande quantità di alcool può ridurre la gluconeogenesi e quindi aumentare il rischio di ipoglicemia. Deve essere preso in considerazione il contenuto in carboidrati di una bevanda alcolica.

4.6 Uso durante la gravidanza e l'allattamento

Gravidanza

Se non trattato durante la gravidanza, il diabete mellito costituisce un rischio durante lo sviluppo intrauterino. La terapia diabetica deve quindi essere continuata durante la gravidanza.

L'insulina non attraversa la barriera placentare. Sia l'ipoglicemia sia l'iperglicemia aumentano il rischio di malformazioni fetali e della morte intra-uterina. L'iperglicemia aumenta il rischio di macrosomia (quest'ultima porta ad un incremento del rischio di parto distocico). Occorre quindi prestare molta attenzione al controllo glicemico e al monitoraggio metabolico durante la gravidanza e le pazienti devono informare i loro medici se pensano di iniziare una gravidanza o sono già in gravidanza.

Le quantità di insulina richieste variano durante la gravidanza e necessariamente dovrà essere ottimizzato il dosaggio. La quantità necessaria diminuisce nel primo trimestre di gravidanza e aumenta nell'ultimo periodo (generalmente a partire dal secondo trimestre). Immediatamente dopo il parto, la quantità di insulina necessaria diminuisce rapidamente (aumenta il rischio di ipoglicemia).

Non si ha esperienza con l'uso di Insuman Rapid in gravidanza.

Allattamento

Non ci sono controindicazioni all'uso di Insuman Rapid durante l'allattamento. Le donne che allattano possono richiedere un aggiustamento del dosaggio insulinico e della dieta.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare e sull'uso di macchine

La capacità del paziente di concentrarsi e reagire può mutare a causa di ipoglicemia o iperglicemia o anche, per esempio, per una diminuzione della vista (vedi il paragrafo 4.8). Ciò può essere un rischio in situazioni dove queste caratteristiche sono di particolare importanza (ad esempio, guidando un'auto o lavorando con delle macchine).

4.8 Effetti indesiderati

Ipoglicemia

L'ipoglicemia può essere causata da una dose di insulina maggiore di quella richiesta. Vedere anche paragrafo 4.4.

Occhi

Una variazione marcata del controllo glicemico può causare un peggioramento temporaneo della vista (motivo: temporanea alterazione nella imbibizione e quindi nell'indice di rifrazione del cristallino, dovuta ai valori di glucosio ematico).
Una repentina normalizzazione della glicemia può causare un peggioramento temporaneo della retinopatia. Nei pazienti con retinopatia proliferativa, in particolare se non trattati con laser, attacchi ipoglicemici gravi possono causare amaurosi.

Lipoipertrofia, lipoatrofia

La lipoipertrofia può presentarsi nella zona di inoculo come effetto lipogenico locale dell'insulina; la lipoatrofia può essere il risultato di reazioni infiammatorie croniche locali. In entrambi i casi, l'assorbimento locale di insulina può essere diminuito. La rotazione continua del sito di iniezione all'interno di una determinata area può contribuire a ridurre o ad abolire queste reazioni.

Reazioni di ipersensibilità

Si può verificare l'arrossamento non specifico e transitorio nel sito di iniezione. In rari casi, le reazioni di ipersensibilità locali di tipo immediato o ritardato (ad esempio reazioni di Arthus) possono essere dovute all'insulina o agli altri eccipienti. Esse possono manifestarsi come prurito locale, papule, eritema, indurimento o un insolito intenso dolore nel sito di inoculazione, ma anche come noduli cutanei o sottocutanei. Tali reazioni di ipersensibilità possono anche diffondersi nell'area circostante il sito di iniezione.
Reazioni di ipersensibilità generalizzate di tipo immediato all'insulina o a qualsiasi altro eccipiente sono molto rare. Possono essere accompagnate, per esempio, da reazioni epidermiche sistemiche, angioedema, broncospasmo, ipotensione e shock con pericolo per la vita. Se tali reazioni avvenissero, è necessario cambiare la preparazione insulinica o attuare una desensibilizzazione (vedi punto 4.3).

Altre reazioni

La somministrazione di insulina può determinare la formazione di anticorpi anti-insulina. In rari casi la presenza di tali anticorpi può richiedere un aggiustamento del dosaggio al fine di correggere una tendenza all'iperglicemia o all'ipoglicemia.
L'insulina può causare una ritenzione di sodio ed edema, particolarmente se è stato migliorato un precedente cattivo controllo metabolico con una terapia insulinica intensiva.
Come conseguenza di una ipoglicemia acuta di grado relativamente elevato (ad esempio nel trattamento di chetoacidosi o di una condizione di iperglicemia-iperosmolare) si possono manifestare ipokaliemia (con possibili complicazioni cardiache) o edema cerebrale.

4.9 Sovradosaggio

Sintomi

Un sovradosaggio di insulina può determinare una grave e talvolta persistente e pericolosa ipoglicemia.

Misure

Se il paziente è conscio deve immediatamente assumere da 10 a 20 g di glucosio (o una quantità equivalente di un altro zucchero) e ripeterlo se necessario circa ogni 20 minuti. Inoltre, devono essere somministrati carboidrati ad azione prolungata.
Se il paziente non è cosciente, occorre somministrare per via intramuscolare 1 mg di glucagone. Non vi è un rischio rilevante confrontato con il beneficio previsto nell'iniettare il glucagone anche nel caso in cui l'ipoglicemia non sia certa. Tale trattamento non può essere tuttavia praticato dopo un elevato consumo di alcool (in tal caso il glucagone non può esercitare un effetto adeguato).
Come alternativa al glucagone o se l'iniezione di glucagone non è sufficiente a ristabilire immediatamente il controllo metabolico, agli adulti possono essere somministrati per via endovenosa da 20 a 30 ml di una soluzione di glucosio al 30 - 50% e questa dose può essere ripetuta quando necessario. Nei bambini la dose è ridotta in funzione del peso corporeo.

Se l'ipoglicemia è grave o di lunga durata è normalmente necessario che l'iniezione di glucagone e/o di glucosio sia seguita da un'infusione di una soluzione di glucosio a più bassa concentrazione (mentre simultaneamente si monitora il valore della glicemia) per prevenire il ripetersi della ipoglicemia. Inoltre, può essere ripetuta la somministrazione di glucagone (i.m. o s.c.). Nei bambini, a causa del possibile rischio di danno da iperglicemia, il glucosio deve essere somministrato con estrema cautela e nel contempo devono essere monitorati i livelli di glucosio ematico.
Una volta che il paziente ha ripreso conoscenza, devono essere somministrati oralmente i carboidrati a lunga azione al fine di prevenire una ipoglicemia.

E' necessario un attento monitoraggio fino a quando non si è stabilito che il paziente è fuori pericolo. Occorre ricordare che l'ipoglicemia può ripresentarsi dopo un iniziale recupero e che i sintomi soggettivi tipici di una seconda crisi ipoglicemica possono essere diversi, deboli o assenti.
L'ospedalizzazione può essere necessaria in alcune circostanze, anche come misura precauzionale. Può anche essere necessario un monitoraggio e un trattamento in terapia intensiva.

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Agente antidiabetico. Codice ATC: A10AB01 Insulina umana, ad azione rapida.

Meccanismo d'azione

Insulina
- riduce i livelli di glucosio ematico e determina effetti anabolici mentre riduce gli effetti catabolici.
- aumenta il trasporto di glucosio all'interno delle cellule così come la formazione di glicogeno nei muscoli e nel fegato e migliora l'utilizzazione del piruvato. Inibisce la glicogenolisi e la gluconeogenesi.
- incrementa la lipogenesi nel fegato e nel tessuto adiposo e inibisce la lipolisi.
- promuove il richiamo intracellulare di aminoacidi e promuove la sintesi proteica.
- aumenta il richiamo di potassio a livello intracellulare.

Caratteristiche farmacodinamiche

Insuman Rapid è un'insulina con inizio di attività rapido e breve durata di azione. Dopo somministrazione sottocutanea l'inizio dell'attività si manifesta in circa 30 minuti; la fase di massima attività è compresa tra 1 e 4 ore dopo l'iniezione, con una durata di azione tra 7 e 9 ore.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Nei soggetti sani, l'emivita sierica dell'insulina è di circa 4 - 6 minuti. Essa risulta più prolungata nei pazienti con grave insufficienza renale. Tuttavia va sottolineato che la farmacocinetica dell'insulina non riflette la sua azione metabolica.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

La tossicità acuta è stata studiata nei ratti dopo somministrazione sottocutanea. Non è stato rilevato alcun evidente effetto tossico. Gli studi sulla tollerabilità locale eseguiti con somministrazione sottocutanea e intramuscolare nei conigli non dimostrarono effetti particolarmente evidenti. Studi sugli effetti farmacodinamici dopo somministrazione sottocutanea nel coniglio e nel cane hanno evidenziato le reazioni ipoglicemiche attese.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

M-cresolo, sodio diidrogeno fosfato biidrato, glicerolo, sodio idrossido, acido cloridrico, acqua per preparazioni iniettabili.

6.2 Incompatibilità

Come tutte le preparazioni di insulina Insuman Rapid non deve essere miscelata con soluzioni che contengano agenti riducenti come i tioli ed i solfiti. Occorre inoltre ricordare che le insuline normali neutre precipitano ad un pH nel range di 4.5 - 6.5.
Per quanto riguarda la miscelabilità e l'incompatibilità con altre insuline vedere il punto 4.2.
Occorre fare attenzione che alcool o altri disinfettanti non siano presenti nelle soluzioni di insulina.

6.3 Periodo di stabilità

A patto che le condizioni di conservazione per lunghi periodi descritte al punto 6.4 siano rispettate, il prodotto in confezionamento integro ha una validità di 2 anni. La data di scadenza è riportata sulla scatola e sulla cartuccia.

A patto che le condizioni di conservazione durante l'uso indicate al punto 6.4 siano rispettate, le cartucce in uso possono essere conservate per 4 settimane. Ciò si applica sia alle cartucce immediatamente poste nella sistema pronto all'uso che a quelle conservate singolarmente per un certo periodo.

6.4 Speciali precauzioni per la conservazione

Condizioni di conservazione a lungo termine: Insuman Rapid deve essere mantenuta al riparo dalla luce diretta a una temperatura temperature compresa fra +2°C e + 8°C (ad esempio nel frigorifero). Insuman Rapid non deve essere congelata; occorre assicurarsi che il contenitore non sia in contatto direttamente con il compartimento congelatore o con pacchi congelati.
Condizioni di conservazione durante l'uso: Le cartucce in uso (nel sistema pronto all'uso) o mantenute come riserva possono essere conservate a temperatura fino a +25°C. Tuttavia esse devono essere mantenute al riparo da una fonte di calore o da luce diretta e non devono essere conservate in frigorifero.

6.5 Natura e contenuto della confezione

Una cartuccia da 3,0 ml (incolore con vetro di tipo I) con uno stantuffo (gomma clorobutilica di tipo I nera) e con una capsula in alluminio ghierata con inserita una guarnizione (gomma clorobutilica di tipo I nera). Contenuto: 3,0 ml di soluzione corrispondenti a 300 U.I. di insulina.
Una confezione tipo contiene 5 cartucce.

6.6 Istruzioni per l'impiego/la manipolazione e per l'eliminazione del medicinale inutilizzato o degli scarti del suddetto medicinale (se necessario)

Prima di inserire nel sistema pronto all'uso, Insuman Rapid deve essere mantenuta a temperatura ambiente per 1 - 2 ore.
Insuman Rapid deve essere usato solo se la soluzione è limpida, priva di colorazione, di aspetto simile all'acqua senza particelle solide visibili.
Le bolle d'aria devono, il più rapidamente possibile, essere rimosse dalla cartuccia prima dell'iniezione (vedere le istruzioni per utilizzare il sistema pronto all'uso).
Le istruzioni per l'utilizzo del sistema pronto all'uso devono essere seguite attentamente. Le cartucce vuote devono essere eliminate e non possono essere riutilizzate.
Le cartucce di Insuman Rapid non sono state progettate per consentire l'associazione di Insuman Rapid con altri tipi di insulina nella cartuccia.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Hoechst AG, D-65926 Frankfurt am Main, Germania

8. NUMERO DI ISCRIZIONE NEL REGISTRO COMUNITARIO DEI MEDICINALI

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE / DEL RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Insuman Rapid 40 U.I./ml in fiale

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Insuman Rapid è una soluzione neutra di insulina (insulina regolare). Ogni ml di Insuman Rapid contiene 40 U.I. di insulina umana. Ogni fiala contiene 10 ml, equivalenti a 400 U.I. di insulina. Ogni U.I. (Unità Internazionale) corrisponde a 0,035 mg di insulina umana anidra.
L'insulina umana contenuta in Insuman Rapid è prodotta con DNA ricombinante utilizzando ceppi di *Escherichia coli* K 12.

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile in fiale. Per somministrazione sottocutanea o intramuscolare.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Terapia del diabete mellito quando sia necessario un apporto insulinico.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Generalità

Il trattamento con Insuman Rapid deve essere iniziato e controllato da un medico.

I livelli ematici di glucosio attesi, le preparazioni di insulina da utilizzare ed il dosaggio di insulina (dosi e tempi di somministrazione) devono essere determinati individualmente e modificati secondo la dieta, l'attività fisica e lo stile di vita del singolo paziente.
Il rischio di ipoglicemia deve essere tenuto in considerazione qualora sia necessario mantenere normali livelli di glucosio ematico. La terapia insulinica necessita generalmente di un'appropriata educazione del paziente e di un auto-monitoraggio. E' necessario stabilire se e come il paziente sia in grado di gestire il proprio trattamento insulinico e di monitorare il controllo metabolico.

Le dosi individuali di insulina dipendono dalle determinazioni della glicemia come pure dall'attività fisica del paziente e dall' apporto di carboidrati.
Il medico curante deve istruire il paziente circa la frequenza ed i tempi delle misurazioni della glicemia, e sulla necessità e le modalità delle eventuali misurazioni della glicosuria e dei corpi chetonici urinari. Viene pure consigliato di monitorare il controllo metabolico attraverso determinazioni regolari della emoglobina glicosilata (vedi anche il punto 4.4.).

Deve essere tenuto in considerazione, in particolare durante la terapia insulinica per via intramuscolare o sottocutanea, che l'assorbimento dell'insulina è soggetto a fattori fisiologici ed esterni (ad esempio, la perfusione tissutale, l'esercizio fisico, la temperatura).
I pazienti devono essere aggiornati sul comportamento da tenere in caso non sia assunto il dosaggio prescritto, sia stata somministrata inavvertitamente una dose di insulina troppo elevata o sia stata omessa un'intera dose di insulina o ancora se essi devono saltare un pasto o se non possono assumere cibo agli intervalli previsti.

Dosi giornaliere e tempi di somministrazione

Non ci sono regole fisse per il dosaggio dell'insulina. Tuttavia, la richiesta giornaliera media di insulina varia spesso tra 0.5 e 1.0 U.I. per Kg di peso corporeo. La richiesta metabolica basale è compresa tra il 40 ed il 60% della richiesta totale quotidiana.
Normalmente Insuman Rapid viene iniettata per via sottocutanea 15 - 20 minuti prima di un pasto.

Passaggio a Insuman Rapid

Un aggiustamento del dosaggio si rende necessario quando ai pazienti viene variato il tipo di insulina somministrato. Ciò avviene, per esempio, quando si passa da:
- un'insulina animale (specialmente un'insulina bovina) all'insulina umana (a causa della minore affinità dell'insulina umana per gli anticorpi anti-insulina; si pensa pure che l'insulina umana sia assorbita più rapidamente dalla zona di iniezione).
- una preparazione di insulina umana ad un'altra.
- un regime di insulina regolare pura a uno con insulina ritardo.

La necessità di adattare (ad esempio, ridurre) la dose può verificarsi immediatamente dopo la variazione da un tipo di insulina ad un altro. Alternativamente, questa necessità può emergere gradualmente, anche in un periodo di diverse settimane.

Nel passaggio da un'insulina animale ad una umana, la riduzione di dosaggio può essere necessaria in particolare nei pazienti che:
- erano già mantenuti precedentemente in un intervallo glicemico relativamente basso.
- presentano una tendenza all'ipoglicemia.
- hanno richiesto alte dosi di insulina per la presenza di anticorpi anti-insulina.

Un programma di monitoraggio metabolico particolarmente frequente è necessario nel periodo del passaggio da un tipo di insulina ad un altro e nelle prime settimane successive. In pazienti che richiedono alte dosi di insulina per la presenza di anticorpi anti-insulina, occorre considerare la necessità che tale passaggio avvenga sotto il controllo medico in ambiente ospedaliero o in ambiente similare.

Successiva ottimizzazione del dosaggio

Il miglioramento del controllo metabolico può causare una aumentata sensibilità all'insulina, determinando una ridotta richiesta di insulina. L'ottimizzazione del dosaggio può anche essere necessaria, per esempio, se
- varia il peso del paziente.
- varia lo stile di vita del paziente.
- sussistono altre circostanze che possono causare un'aumentata suscettibilità all'ipo- o iperglicemia (vedi punto 4.4).

Il dosaggio può anche essere ottimizzato durante malattie intercorrenti (vedi 4.4).

Somministrazione

Insuman Rapid contiene 40 U.I. di insulina per ml di soluzione. **Devono essere utilizzate siringhe apposite per questa concentrazione di insulina (40 U.I. per ml).** Le siringhe non devono contenere altri farmaci o residui (per esempio, tracce di eparina).
Insuman Rapid deve essere somministrata per iniezione sottocutanea profonda. In linea generale, Insuman Rapid può anche essere somministrata per via intramuscolare.
Dopo iniezione intramuscolare, l'inizio dell'attività è leggermente più rapida e la durata dell'azione è leggermente più breve che dopo iniezione sottocutanea.
L'insulina non è in grado di abbassare significativamente i livelli glicemici se somministrata per via orale.

L'assorbimento dell'insulina e di conseguenza la diminuzione dei livelli ematici di glucosio può variare secondo l'area di iniezione utilizzata (per esempio, la parete addominale rispetto all'area della coscia). Il paziente può quindi variare l'area di iniezione solo dopo aver consultato il medico. **Tuttavia, i siti di iniezione all'interno dell'area di iniezione devono essere ruotati tra un'iniezione e la successiva.**

Miscele di insuline

Insuman Rapid può essere miscelata con tutte le insuline umane Hoechst, ma NON con quelle specificatamente destinate all'uso in pompe per insulina. Insuman Rapid NON deve anche essere miscelata con insuline di origine animale.

4.3 Controindicazioni

In linea generale, Insuman Rapid non deve essere somministrata a pazienti che sono allergici a questa insulina o ad uno degli eccipienti (vedi 6.1). Ci possono, tuttavia, essere casi in cui non è disponibile nessuna altra preparazione insulinica (ovvero meglio tollerata) e dove non è possibile in alcun modo evitare la somministrazione di insulina. In questi casi, la somministrazione di Insuman Rapid deve essere continuata solo sotto controllo e, se necessario, con un concomitante trattamento antiallergico.
Quando ad un paziente con allergia ad insulina animale si somministra Insuman Rapid, è possibile osservare reazioni crociate immunologiche fra insulina umana ed animale. Inoltre, in casi di allergia ad insulina animale occorre eseguire un test intradermico prima di somministrare Insuman Rapid.

L'insulina non deve essere somministrata in caso di ipoglicemia imminente o manifesta.

Uno stretto controllo glicemico con aumentato rischio di ipoglicemia può essere controindicato nei pazienti con significativa stenosi coronarica o dei vasi sanguigni che irrorano il cervello (rischio di complicanze cardiache o cerebrali dell'ipoglicemia) così come nei pazienti con retinopatia proliferativa, specie se non trattata con il laser (rischio di amaurosi conseguente all'ipoglicemia).

Insuman Rapid non deve essere utilizzata in pompe per insulina esterne o impiantabili o in pompe peristaltiche con tubi in silicone.

4.4 Speciali avvertenze e opportune precauzioni d'impiego

Speciali avvertenze

Iperglicemia

Un aumento dei livelli ematici di glucosio, iperglicemia, chetoacidosi così come stati di iperosmolarità possono intervenire, per esempio, se
- le dosi di insulina sono troppo basse rispetto alle quantità di carboidrati assunti con la dieta.
- l'effetto dell'insulina risulta diminuito (per esempio, a causa di una non corretta conservazione).
- l'esercizio fisico è ridotto.
- la sensibilità all'insulina è ridotta a causa di stress emotivi o fisici dovuti, per esempio, ad un trauma, un intervento chirurgico, un'infezione febbrile o altra patologia.
- vengono somministrati contemporaneamente farmaci con effetto iperglicemico.

Segni e sintomi di uno squilibrio metabolico iperglicemico includono sete, poliuria, glicosuria, chetonuria, astenia, disidratazione cutanea, arrossamento del viso, anoressia, ipotensione e tachicardia. In particolare devono essere immediatamente presi in considerazione sintomi quali il vomito, il dolore addominale, la respirazione profonda rapida, sonnolenza e coma, con concomitante chetoacidosi. Un peggioramento del controllo metabolico può essere pericoloso per la vita.
In relazione alla disponibilità di insulina, la chetoacidosi si può manifestare entro ore o giorni. Non appena si manifestano segni e sintomi di un possibile peggioramento del controllo metabolico occorre valutare il glucosio ematico ed i chetoni urinari e, se necessario, deve essere iniziato immediatamente un trattamento.

Dove la glicemia venga controllata unicamente dall'infusione continua di insulina regolare, la possibilità di una interruzione della somministrazione di insulina con alterazione metabolica deve essere sempre presa in considerazione nei casi di notevole aumento della glicemia. Pertanto, in tali casi devono essere controllate le vie di somministrazione insulinica e deve essere eseguita, non appena possibile, una ricerca dei corpi chetonici urinari.

Ipoglicemia

Si può osservare uno stato di ipoglicemia qualora le dosi di insulina risultassero troppo alte rispetto alla reale necessità.

Segni e sintomi neurologici di ipoglicemia comprendono emicrania, fame insaziabile, nausea, vomito, apatia, sonnolenza, disturbi del sonno, inquietudine, aggressività, difficoltà di concentrazione e di reazioni, umore depresso, confusione, difficoltà di parola, afasia, disordini della vista, tremore, paresi, disturbi sensoriali, sensazione di formicolio e di intorpidimento della bocca, vertigini, perdita dell'autocontrollo, debolezza, delirio, convulsioni, sopore, perdita della conoscenza fino ad arrivare al coma, respiro superficiale, bradicardia. Il quadro clinico di un grave attacco ipoglicemico può assomigliare a quello di un insulto cerebro-vascolare. La maggior parte dei pazienti con un buon controllo glicemico può presentare lievi episodi ipoglicemici senza sperimentare gravi sintomi di neuroglicopenia.
In molti pazienti, i segni e i sintomi neurologici di ipoglicemia sono preceduti da segni di contro-regolazione di tipo adrenergico. In linea generale, più rapido e profondo è l'abbassamento della glicemia, più marcato si presenta il fenomeno della contro-regolazione e della relativa sintomatologia. Questi comprendono sudorazione, cute umida, ansia, tachicardia, ipertensione, palpitazioni, angina pectoris e aritmia cardiaca.

Attacchi ipoglicemici gravi, specialmente se sono ricorrenti, possono determinare un danno neurologico. Episodi ipoglicemici prolungati e gravi possono avere un esito fatale.

I sintomi di allarme dell' ipoglicemia possono essere diversi, meno evidenti o assenti:
- dopo un precedente episodio ipoglicemico.
- pazienti con marcato miglioramento del controllo glicemico, ad esempio con trattamento insulinico intensivo (vedi anche sotto 'Opportune precauzioni d'impiego').
- nei casi in cui l'ipoglicemia si sviluppi gradualmente.
- nei pazienti anziani.
- nel caso di una neuropatia autonomica.
- in pazienti con una lunga storia di diabete.
- in pazienti che soffrono di disturbi psichiatrici.
- in pazienti che ricevono contemporaneamente alcuni altri trattamenti farmacologici (vedi il paragrafo 4.5).

Se si osservano valori di emoglobina glicosilata normali o anche diminuiti occorre pensare che siano avvenuti episodi ricorrenti, non riconosciuti di ipoglicemia, specialmente notturni.

Il rischio di ipoglicemia è elevato
- all'inizio del trattamento insulinico.
- nel passaggio ad un diverso tipo di insulina.
- in pazienti vicini ad un normale controllo glicemico.
- in pazienti con marcate fluttuazioni dei livelli di glucosio ematico.

La probabilità di ipoglicemia è maggiore in pazienti che in passato hanno avuto episodi ipoglicemici severi.

Un grande numero di fattori aumenta la suscettibilità all'ipoglicemia. Questi includono:
- un inappropriato dosaggio insulinico, dosi troppo alte, errori nella somministrazione.
- la mancata cooperazione del paziente (particolarmente negli anziani: incapacità a cooperare).
- pasti omessi, pasti più piccoli dell'usuale, variazioni nella dieta.
- vomito, diarrea.
- consumo di alcool (motivo: riduzione della gluconeogenesi), particolarmente se a digiuno
- esercizio fisico non abituale, aumentato o prolungato.
- diminuita o ridotta consapevolezza dei sintomi segnali di ipoglicemia.
- migliorata sensibilità all'insulina, per esempio, per superamento dei fattori di stress
- funzionalità renale variata (ragione: minor richiesta di insulina per un ridotto metabolismo insulinico). Nei pazienti anziani, il progressivo deterioramento della funzionalità renale può determinare una diminuzione della richiesta di insulina.
- severa diminuzione della funzionalità epatica (motivo: riduzione della gluconeogenesi, ridotto metabolismo insulinico con conseguente riduzione della domanda di insulina).

- disordini non compensati del sistema endocrino riguardanti il metabolismo dei carboidrati o della contro-regolazione dell'ipoglicemia (per esempio, nell'ipotiroidismo e nell'insufficienza ipofisaria anteriore o surrenalica).
- co-somministrazione di farmaci ad attività ipoglicemica.
- variazione dell'area di iniezione (motivo: differente assorbimento).

Alcuni fattori possono richiedere un particolare monitoraggio e necessitare di un'ottimizzazione del dosaggio.

L'ipoglicemia può normalmente essere corretta con un'immediata assunzione di carboidrati. Allo scopo di permetterne una pronta correzione, i pazienti devono sempre avere con loro almeno 20 g di glucosio.

Opportune precauzioni d'impiego

Ai pazienti deve essere spiegato come aspirare la dose corretta e miscelare le insuline (se necessario). Devono inoltre essere istruiti sulle norme igieniche e sulle corrette tecniche di iniezione ed infine essere informati dell'importanza di ruotare i siti di iniezione.
Il trattamento insulinico richiede una costante vigilanza per il rischio di iper- e ipoglicemia. I pazienti ed i loro familiari devono sapere come comportarsi in caso di iper- o ipoglicemia anche sospetta e quando occorre avvisare il medico.
Se il controllo glicemico non è ottimale, o se il paziente mostra una tendenza ad episodi iperglicemici o ipoglicemici, è necessario rivedere i siti e le tecniche di iniezione, la manualità e la funzionalità del dispositivo di iniezione, così come la dieta e tutti gli altri fattori che possono determinare iper- o ipoglicemia prima di effettuare variazioni della dose di insulina.

Ipoglicemia

I pazienti per i quali il controllo glicemico si è mostrato decisamente migliorato (ad esempio, dopo terapia insulinica intensiva) possono anche non mostrare alcuni o tutti i sintomi tipici di ipoglicemia. Ciò può avvenire quando si hanno modesti decrementi nei valori di glicemia tali da provocare uno stato ipoglicemico che a sua volta determina solo una debole reazione contro-regolatoria adrenergica. Questi pazienti possono quindi presentare un'ipoglicemia grave con perdita di conoscenza senza che ciò possa essere riconosciuto immediatamente e si abbia modo e tempo per prevenirlo.

Ai pazienti deve essere spiegato come riconoscere i sintomi di allarme e come intervenire. I pazienti con sintomi di allarme adrenergici deboli o assenti devono essere istruiti al fine di riconoscere i sintomi neurologici di ipoglicemia allo stadio iniziale. In molti pazienti che non sono capaci di identificare in modo affidabile i sintomi tipici un incremento dell'autocontrollo glicemico può essere sufficiente a ridurre il rischio di ipoglicemia. In alcuni pazienti, tuttavia, può essere appropriato avere un controllo glicemico meno stretto, e può essere necessario modificare lo stile di vita (ad esempio, evitare situazioni che sono potenzialmente pericolose per loro stessi o per altri).

Retinopatia diabetica

Nei pazienti con retinopatia diabetica si raccomanda di evitare una repentina normalizzazione dei valori metabolici. In tal caso, la retinopatia potrebbe peggiorare temporaneamente. Vedi punto 4.3.

Malattie intercorrenti

Malattie intercorrenti necessitano di un monitoraggio metabolico intensificato. In molti casi i tests delle urine per i chetoni sono indicativi, e spesso è necessario modificare la dose di insulina. La domanda di insulina risulta spesso aumentata. Deve essere mantenuto un apporto di carboidrati anche se i pazienti mangiano poco o non mangiano oppure vomitano etc. L'insulina non deve mai essere completamente sospesa.
I pazienti devono informare i loro medici curanti qualora intervenga un'altra malattia, ed anche altri medici che dovessero avere in cura i pazienti devono essere informati della presenza di diabete e del trattamento corrente.

Viaggi

Prima di iniziare un viaggio occorre chiarire tutte le necessità legate alla terapia diabetica, ad esempio

- approvvigionamento di insulina, capacità di richiedere le preparazioni di insulina nel paese di destinazione, conservazione dell'insulina.
- approvvigionamento dei materiali per effettuare il monitoraggio metabolico e per praticare le iniezioni.
- dosaggio dell'insulina durante il viaggio, cambiamento dell'ora secondo le zone geografiche interessate.
- rischi possibili di nuove malattie.

4.5 Interazioni con altri medicinali e interazioni di qualsiasi altro genere

La somministrazione concomitante di alcuni farmaci può aumentare l'effetto ipoglicemizzante e sulla suscettibilità all'ipoglicemia, per cui è necessaria una ottimizzazione del dosaggio. Questi farmaci comprendono:
altri farmaci antidiabetici orali (nel diabete di tipo II); ACE inibitori; acido acetilsalicilico e altri salicilati come l'acido para-amminosalicilico (specialmente ad alte dosi; a dosaggi tossici, inoltre, si ha un aumento del glucosio ematico); amfetamine; antibiotici sulfamidici; cibenzoline; ciclofosfamide; disopiramide; fenfluramina; fenossibenzamina; fentolamina; fibrati; fluoxetina; guanetidina; ifosfamide; MAO inibitori; pentossifillina; perexilina; propoxifene; somatostatina e analoghi della somatostatina; steroidi anabolizzanti ed ormoni sessuali maschili; tetracicline; tritoqualina; trofosfamide.

Altri farmaci possono ridurre l'effetto ipoglicemizzante e aumentare la tendenza all'iperglicemia. L'ottimizzazione del dosaggio insulinico può divenire necessario anche in tali casi. Questi farmaci comprendono:
acido nicotinico in alte dosi; ACTH (corticotropina); barbiturici; corticosteroidi; danazolo; diazossido; diuretici; doxazosina; eparina; epinefrina (adrenalina), salbutamolo, terbutalina e altri agenti simpatico-mimetici; estrogeni e progestinici; fenitoina; fenotiazina; glucagone; isoniazide; lassativi compresa la fenolftaleina dopo uso prolungato (a causa di un decremento dei livelli sierici di potassio); ormoni tiroidei; prazosin; somatotropina.

Clonidina, reserpina e sali di litio possono potenziare o ridurre gli effetti del controllo del glucosio ematico da parte dell'insulina. La pentamidina può causare ipoglicemia, a volte seguita da iperglicemia.

I beta-bloccanti diminuiscono la tolleranza al glucosio e, in pazienti con diabete mellito, ciò può causare un'alterazione del controllo metabolico. Inoltre i beta-bloccanti aumentano la tendenza all'ipoglicemia (motivo: alterazione della contro-regolazione).

Sotto l'effetto di farmaci simpaticolitici come beta-bloccanti, clonidina, guanitidina e reserpina, i segni di contro-regolazione adrenergica possono essere ridotti o assenti.

L'alcool può provocare un incremento dei livelli di glicemia. Una grande quantità di alcool può ridurre la gluconeogenesi e quindi aumentare il rischio di ipoglicemia. Deve essere preso in considerazione il contenuto in carboidrati di una bevanda alcolica.

4.6 Uso durante la gravidanza e l'allattamento

Gravidanza

Se non trattato durante la gravidanza, il diabete mellito costituisce un rischio durante lo sviluppo intrauterino. La terapia diabetica deve quindi essere continuata durante la gravidanza.

L'insulina non attraversa la barriera placentare. Sia l'ipoglicemia sia l'iperglicemia aumentano il rischio di malformazioni fetali e della morte intra-uterina. L'iperglicemia aumenta il rischio di macrosomia (quest'ultima porta ad un incremento del rischio di parto distocico). Occorre quindi prestare molta attenzione al controllo glicemico e al monitoraggio metabolico durante la gravidanza e le pazienti devono informare i loro medici se pensano di iniziare una gravidanza o sono già in gravidanza.

Le quantità di insulina richieste variano durante la gravidanza e necessariamente dovrà essere ottimizzato il dosaggio. La quantità necessaria diminuisce nel primo trimestre di gravidanza e aumenta nell'ultimo periodo (generalmente a partire dal secondo trimestre). Immediatamente dopo il parto, la quantità di insulina necessaria diminuisce rapidamente (aumenta il rischio di ipoglicemia).
Non si ha esperienza con l'uso di Insuman Rapid in gravidanza.

Allattamento

Non ci sono controindicazioni all'uso di Insuman Rapid durante l'allattamento. Le donne che allattano possono richiedere un aggiustamento del dosaggio insulinico e della dieta.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare e sull'uso di macchine

La capacità del paziente di concentrarsi e reagire può mutare a causa di ipoglicemia o iperglicemia o anche, per esempio, per una diminuzione della vista (vedi il paragrafo 4.8). Ciò può essere un rischio in situazioni dove queste caratteristiche sono di particolare importanza (ad esempio, guidando un'auto o lavorando con delle macchine).

4.8 Effetti indesiderati

Ipoglicemia

L'ipoglicemia può essere causata da una dose di insulina maggiore di quella richiesta. Vedere anche paragrafo 4.4.

Occhi

Una variazione marcata del controllo glicemico può causare un peggioramento temporaneo della vista (motivo: temporanea alterazione nella imbibizione e quindi nell'indice di rifrazione del cristallino, dovuta ai valori di glucosio ematico).
Una repentina normalizzazione della glicemia può causare un peggioramento temporaneo della retinopatia. Nei pazienti con retinopatia proliferativa, in particolare se non trattati con laser, attacchi ipoglicemici gravi possono causare amaurosi.

Lipoipertrofia, lipoatrofia

La lipoipertrofia può presentarsi nella zona di inoculo come effetto lipogenico locale dell'insulina; la lipoatrofia può essere il risultato di reazioni infiammatorie croniche locali. In entrambi i casi, l'assorbimento locale di insulina può essere diminuito. La rotazione continua del sito di iniezione all'interno di una determinata area può contribuire a ridurre o ad abolire queste reazioni.

Reazioni di ipersensibilità

Si può verificare l'arrossamento non specifico e transitorio nel sito di iniezione. In rari casi, le reazioni di ipersensibilità locali di tipo immediato o ritardato (ad esempio reazioni di Arthus) possono essere dovute all'insulina o agli altri eccipienti. Esse possono manifestarsi come prurito locale, papule, eritema, indurimento o un insolito intenso dolore nel sito di inoculazione, ma anche come noduli cutanei o sottocutanei. Tali reazioni di ipersensibilità possono anche diffondersi nell'area circostante il sito di iniezione.
Reazioni di ipersensibilità generalizzate di tipo immediato all'insulina o a qualsiasi altro eccipiente sono molto rare. Possono essere accompagnate, per esempio, da reazioni epidermiche sistemiche, angioedema, broncospasmo, ipotensione e shock con pericolo per la vita. Se tali reazioni avvenissero, è necessario cambiare la preparazione insulinica o attuare una desensibilizzazione (vedi punto 4.3).

Altre reazioni

La somministrazione di insulina può determinare la formazione di anticorpi anti-insulina. In rari casi la presenza di tali anticorpi può richiedere un aggiustamento del dosaggio al fine di correggere una tendenza all'iperglicemia o all'ipoglicemia.

L'insulina può causare una ritenzione di sodio ed edema, particolarmente se è stato migliorato un precedente cattivo controllo metabolico con una terapia insulinica intensiva.
Come conseguenza di una ipoglicemia acuta di grado relativamente elevato (ad esempio nel trattamento di chetoacidosi o di una condizione di iperglicemia-iperosmolare) si possono manifestare ipokaliemia (con possibili complicazioni cardiache) o edema cerebrale.

4.9 Sovradosaggio

Sintomi

Un sovradosaggio di insulina può determinare una grave e talvolta persistente e pericolosa ipoglicemia.

Misure

Se il paziente è conscio deve immediatamente assumere da 10 a 20 g di glucosio (o una quantità equivalente di un altro zucchero) e ripeterlo se necessario circa ogni 20 minuti. Inoltre, devono essere somministrati carboidrati ad azione prolungata.
Se il paziente non è cosciente, occorre somministrare per via intramuscolare 1 mg di glucagone. Non vi è un rischio rilevante confrontato con il beneficio previsto nell'iniettare il glucagone anche nel caso in cui l'ipoglicemia non sia certa.Tale trattamento non può essere tuttavia praticato dopo un elevato consumo di alcool (in tal caso il glucagone non può esercitare un effetto adeguato).
Come alternativa al glucagone o se l'iniezione di glucagone non è sufficiente a ristabilire immediatamente il controllo metabolico, agli adulti possono essere somministrati per via endovenosa da 20 a 30 ml di una soluzione di glucosio al 30 - 50% e questa dose può essere ripetuta quando necessario. Nei bambini la dose è ridotta in funzione del peso corporeo.

Se l'ipoglicemia è grave o di lunga durata è normalmente necessario che l'iniezione di glucagone e/o di glucosio sia seguita da un'infusione di una soluzione di glucosio a più bassa concentrazione (mentre simultaneamente si monitora il valore della glicemia) per prevenire il ripetersi della ipoglicemia. Inoltre, può essere ripetuta la somministrazione di glucagone (i.m. o s.c.). Nei bambini, a causa del possibile rischio di danno da iperglicemia, il glucosio deve essere somministrato con estrema cautela e nel contempo devono essere monitorati i livelli di glucosio ematico.
Una volta che il paziente ha ripreso conoscenza, devono essere somministrati oralmente i carboidrati a lunga azione al fine di prevenire una ipoglicemia.

E' necessario un attento monitoraggio fino a quando non si è stabilito che il paziente è fuori pericolo. Occorre ricordare che l'ipoglicemia può ripresentarsi dopo un iniziale recupero e che i sintomi soggettivi tipici di una seconda crisi ipoglicemica possono essere diversi, deboli o assenti.
L'ospedalizzazione può essere necessaria in alcune circostanze, anche come misura precauzionale. Può anche essere necessario un monitoraggio e un trattamento in terapia intensiva.

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Agente antidiabetico. Codice ATC: A10AB01 Insulina umana, ad azione rapida.

Meccanismo d'azione

Insulina
- riduce i livelli di glucosio ematico e determina effetti anabolici mentre riduce gli effetti catabolici.
- aumenta il trasporto di glucosio all'interno delle cellule così come la formazione di glicogeno nei muscoli e nel fegato e migliora l'utilizzazione del piruvato. Inibisce la glicogenolisi e la gluconeogenesi.
- incrementa la lipogenesi nel fegato e nel tessuto adiposo e inibisce la lipolisi.
promuove il richiamo intracellulare di aminoacidi e promuove la sintesi.

- aumenta il richiamo di potassio a livello intracellulare.

Caratteristiche farmacodinamiche

Insuman Rapid è un'insulina con inizio di attività rapido e breve durata di azione. Dopo somministrazione sottocutanea l'inizio dell'attività si manifesta in circa 30 minuti; la fase di massima attività è compresa tra 1 e 4 ore dopo l'iniezione, con una durata di azione tra 7 e 9 ore.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Nei soggetti sani, l'emivita sierica dell'insulina è di circa 4 - 6 minuti. Essa risulta più prolungata nei pazienti con grave insufficienza renale. Tuttavia va sottolineato che la farmacocinetica dell'insulina non riflette la sua azione metabolica.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

La tossicità acuta è stata studiata nei ratti dopo somministrazione sottocutanea. Non è stato rilevato alcun evidente effetto tossico. Gli studi sulla tollerabilità locale eseguiti con somministrazione sottocutanea e intramuscolare nei conigli non dimostrarono effetti particolarmente evidenti. Studi sugli effetti farmacodinamici dopo somministrazione sottocutanea nel coniglio e nel cane hanno evidenziato le reazioni ipoglicemiche attese.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

M-cresolo, sodio diidrogeno fosfato biidrato, glicerolo, sodio idrossido, acido cloridrico, acqua per preparazioni iniettabili.

6.2 Incompatibilità

Come tutte le preparazioni di insulina Insuman Rapid non deve essere miscelata con soluzioni che contengano agenti riducenti come i tioli ed i solfiti. Occorre inoltre ricordare che le insuline normali neutre precipitano ad un pH nel range di 4.5 - 6.5.
Per quanto riguarda la miscelabilità e l'incompatibilità con altre insuline vedere il punto 4.2.
Occorre fare attenzione che alcool o altri disinfettanti non siano presenti nelle soluzioni di insulina.

6.3 Periodo di stabilità

A patto che le condizioni di conservazione per lunghi periodi descritte al punto 6.4 siano rispettate, il prodotto in confezionamento integro ha una validità di 2 anni. La data di scadenza è riportata sulla scatola e sulla etichetta della fiala.
Una volta aperta, la fiala può essere utilizzata fino a 4 settimane a patto che le condizioni di conservazione indicate al punto 6.4 siano rispettate.
Occorre ricordare che la data della prima utilizzazione della fiala dovrebbe essere annotata sull'etichetta.

6.4 Speciali precauzioni per la conservazione

Condizioni di conservazione a lungo termine: Insuman Rapid deve essere mantenuta al riparo dalla luce diretta a una temperatura temperature compresa fra +2°C e +8°C (ad esempio nel frigorifero). Insuman Rapid non deve essere congelata; occorre assicurarsi che il contenitore non sia in contatto direttamente con il compartimento congelatore o con pacchi congelati.
Condizioni di conservazione durante l'uso: Una volta usata la fiala può essere conservata a temperatura fino a +25°C, ma lontano da una fonte di calore o luce diretta.

6.5 Natura e contenuto della confezione

Una fiala da 10 ml (incolore con vetro di tipo I) con una capsula in alluminio ghierata con inserita una guarnizione (gomma clorobutilica di tipo I grigia) e con un cappuccio a strappo (polipropilene). Contenuto: 10 ml di soluzione corrispondenti a 400 U.I. di insulina.

Sono disponibili confezioni da 1 e da 5 fiale.

6.6 Istruzioni per l'impiego/la manipolazione e per l'eliminazione del medicinale inutilizzato o degli scarti del suddetto medicinale (se necessario)

Prima di aspirare l'insulina dalla fiala la prima volta, togliere la capsula di protezione in plastica. Non agitare la fiala vigorosamente poiché ciò può determinare la formazione di schiuma. La schiuma può interferire con la corretta misurazione della dose.
Insuman Rapid deve essere usato solo se la soluzione è limpida, priva di colorazione, di aspetto simile all'acqua senza particelle solide visibili.

Miscele di insulina

Se devono essere aspirate due differenti insuline in una singola siringa, si raccomanda di aspirare prima l'insulina ad azione pronta per prevenire la contaminazione della fiala con la preparazione ritardo. E' opportuno iniettare immediatamente dopo la miscelazione.
Non devono essere mescolate insuline con differenti concentrazioni (ad esempio, 100 U.I. per ml e 40 U.I. per ml).

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Hoechst AG, D-65926 Frankfurt am Main, Germania

8. NUMERO DI ISCRIZIONE NEL REGISTRO COMUNITARIO DEI MEDICINALI

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE / DEL RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Insuman Basal 100 U.I./ml in fiale

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Insuman Basal è una sospensione di insulina isofano. Ogni ml di Insuman Basal contiene 100 U.I. di insulina umana. Ogni fiala contiene 5 ml, equivalenti a 500 U.I. di insulina.
Ogni U.I. (Unità Internazionale) corrisponde a 0,035 mg di insulina umana anidra.
L'insulina umana contenuta in Insuman Basal è prodotta con DNA ricombinante utilizzando ceppi di *Escherichia coli* K 12.

3. FORMA FARMACEUTICA

Sospensione iniettabile in fiale. Per somministrazione sottocutanea o intramuscolare.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Terapia del diabete mellito quando sia necessario un apporto insulinico.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Generalità

Il trattamento con Insuman Basal deve essere iniziato e controllato da un medico.

I livelli ematici di glucosio attesi, le preparazioni di insulina da utilizzare ed il dosaggio di insulina (dosi e tempi di somministrazione) devono essere determinati individualmente e modificati secondo la dieta, l'attività fisica e lo stile di vita del singolo paziente.
Il rischio di ipoglicemia deve essere tenuto in considerazione qualora sia necessario mantenere normali livelli di glucosio ematico. La terapia insulinica necessita generalmente di un'appropriata educazione del paziente e di un auto-monitoraggio. E' necessario stabilire se e come il paziente sia in grado di gestire il proprio trattamento insulinico e di monitorare il controllo metabolico.

Le dosi individuali di insulina dipendono dalle determinazioni della glicemia come pure dall'attività fisica del paziente e dall' apporto di carboidrati.
Il medico curante deve istruire il paziente circa la frequenza ed i tempi delle misurazioni della glicemia, e sulla necessità e le modalità delle eventuali misurazioni della glicosuria e dei corpi chetonici urinari. Viene pure consigliato di monitorare il controllo metabolico attraverso determinazioni regolari della emoglobina glicosilata (vedi anche il punto 4.4.).

Deve essere tenuto in considerazione, in particolare durante la terapia insulinica per via intramuscolare o sottocutanea, che l'assorbimento dell'insulina è soggetto a fattori fisiologici ed esterni (ad esempio, la perfusione tissutale, l'esercizio fisico, la temperatura).
I pazienti devono essere aggiornati sul comportamento da tenere in caso non sia assunto il dosaggio prescritto, sia stata somministrata inavvertitamente una dose di insulina troppo elevata o sia stata omessa un'intera dose di insulina o ancora se essi devono saltare un pasto o se non possono assumere cibo agli intervalli previsti.

Dosi giornaliere e tempi di somministrazione

Non ci sono regole fisse per il dosaggio dell'insulina. Tuttavia, la richiesta giornaliera media di insulina varia spesso tra 0.5 e 1.0 U.I. per Kg di peso corporeo. La richiesta metabolica basale è compresa tra il 40 ed il 60% della richiesta totale quotidiana.
Normalmente Insuman Basal viene iniettata per via sottocutanea 45 - 60 minuti prima di un pasto.

Passaggio a Insuman Basal

Un aggiustamento del dosaggio si rende necessario quando ai pazienti viene variato il tipo di insulina somministrato. Ciò avviene, per esempio, quando si passa da:

- un'insulina animale (specialmente un'insulina bovina) all'insulina umana (a causa della minore affinità dell'insulina umana per gli anticorpi anti-insulina; si pensa pure che l'insulina umana sia assorbita più rapidamente dalla zona di iniezione).
- una preparazione di insulina umana ad un'altra.
- un regime di insulina regolare pura a uno con insulina ritardo.

La necessità di adattare (ad esempio, ridurre) la dose può verificarsi immediatamente dopo la variazione da un tipo di insulina ad un altro. Alternativamente, questa necessità può emergere gradualmente, anche in un periodo di diverse settimane.

Nel passaggio da un'insulina animale ad una umana, la riduzione di dosaggio può essere necessaria in particolare nei pazienti che:

- erano già mantenuti precedentemente in un intervallo glicemico relativamente basso.
- presentano una tendenza all'ipoglicemia.
- hanno richiesto alte dosi di insulina per la presenza di anticorpi anti-insulina.

Un programma di monitoraggio metabolico particolarmente frequente è necessario nel periodo del passaggio da un tipo di insulina ad un altro e nelle prime settimane successive. In pazienti che richiedono alte dosi di insulina per la presenza di anticorpi anti-insulina, occorre considerare la necessità che tale passaggio avvenga sotto il controllo medico in ambiente ospedaliero o in ambiente similare.

Successiva ottimizzazione del dosaggio

Il miglioramento del controllo metabolico può causare una aumentata sensibilità all'insulina, determinando una ridotta richiesta di insulina. L'ottimizzazione del dosaggio può anche essere necessaria, per esempio, se

- varia il peso del paziente.
- varia lo stile di vita del paziente.
- sussistono altre circostanze che possono causare un'aumentata suscettibilità all'ipo- o iperglicemia (vedi punto 4.4).

Il dosaggio può anche essere ottimizzato durante malattie intercorrenti (vedi 4.4).

Somministrazione

Insuman Basal contiene 100 U.I. di insulina per ml di sospensione. **Devono essere utilizzate siringhe apposite per questa concentrazione di insulina (100 U.I. per ml).** Le siringhe non devono contenere altri farmaci o residui (per esempio, tracce di eparina).
Insuman Basal deve essere somministrata per iniezione sottocutanea profonda. In linea generale, Insuman Basal può anche essere somministrata per via intramuscolare.
Dopo iniezione intramuscolare, l'inizio dell'attività è leggermente più rapida e la durata dell'azione è leggermente più breve che dopo iniezione sottocutanea.
Insuman Basal non deve mai essere iniettata per via endovenosa.
L'insulina non è in grado di abbassare significativamente i livelli glicemici se somministrata per via orale.

L'assorbimento dell'insulina e di conseguenza la diminuzione dei livelli ematici di glucosio può variare secondo l'area di iniezione utilizzata (per esempio, la parete addominale rispetto all'area della coscia). Il paziente può quindi variare l'area di iniezione solo dopo aver consultato il medico. **Tuttavia, i siti di iniezione all'interno dell'area di iniezione devono essere ruotati tra un'iniezione e la successiva.**

Miscele di insuline

Insuman Basal può essere miscelata con tutte le insuline umane Hoechst, ma NON con quelle specificatamente destinate all'uso in pompe per insulina. Insuman Basal NON deve anche essere miscelata con insuline di origine animale.

4.3 Controindicazioni

In linea generale, Insuman Basal non deve essere somministrata a pazienti che sono allergici a questa insulina o ad uno degli eccipienti (vedi 6.1). Ci possono, tuttavia, essere casi in cui non è disponibile nessuna altra preparazione insulinica (ovvero meglio tollerata) e dove non è possibile in alcun modo evitare la somministrazione di insulina. In questi casi, la somministrazione di Insuman Basal deve essere continuata solo sotto controllo e, se necessario, con un concomitante trattamento antiallergico.
Quando ad un paziente con allergia ad insulina animale si somministra Insuman Basal, è possibile osservare reazioni crociate immunologiche fra insulina umana ed animale. Inoltre, in casi di allergia ad insulina animale occorre eseguire un test intradermico prima di somministrare Insuman Basal.

L'insulina non deve essere somministrata in caso di ipoglicemia imminente o manifesta.

Uno stretto controllo glicemico con aumentato rischio di ipoglicemia può essere controindicato nei pazienti con significativa stenosi coronarica o dei vasi sanguigni che irrorano il cervello (rischio di complicanze cardiache o cerebrali dell'ipoglicemia) così come nei pazienti con retinopatia proliferativa, specie se non trattata con il laser (rischio di amaurosi conseguente all'ipoglicemia).

Insuman Basal non deve essere somministrata per via endovenosa e non deve essere utilizzata con pompe di infusione o con pompe per insulina esterne o impiantabili.

4.4 Speciali avvertenze e opportune precauzioni d'impiego

Speciali avvertenze

Iperglicemia

Un aumento dei livelli ematici di glucosio, iperglicemia, chetoacidosi così come stati di iperosmolarità possono intervenire, per esempio, se
- le dosi di insulina sono troppo basse rispetto alle quantità di carboidrati assunti con la dieta.
- l'effetto dell'insulina risulta diminuito (per esempio, a causa di una conservazione non corretta).
- l'esercizio fisico è ridotto.
- la sensibilità all'insulina è ridotta a causa di stress emotivi o fisici dovuti, per esempio, ad un trauma, un intervento chirurgico, un'infezione febbrile o altra patologia.
- vengono somministrati contemporaneamente farmaci con effetto iperglicemico.

Segni e sintomi di uno squilibrio metabolico iperglicemico includono sete, poliuria, glicosuria, chetonuria, astenia, disidratazione cutanea, arrossamento del viso, anoressia, ipotensione e tachicardia. In particolare devono essere immediatamente presi in considerazione sintomi quali il vomito, il dolore addominale, la respirazione profonda rapida, sonnolenza e coma, con concomitante chetoacidosi. Un peggioramento del controllo metabolico può essere pericoloso per la vita.
In relazione alla disponibilità di insulina, la chetoacidosi si può manifestare entro ore o giorni. Non appena si manifestano segni e sintomi di un possibile peggioramento del controllo metabolico occorre valutare il glucosio ematico ed i chetoni urinari e, se necessario, deve essere iniziato immediatamente un trattamento.

Ipoglicemia

Si può osservare uno stato di ipoglicemia qualora le dosi di insulina risultassero troppo alte rispetto alla reale necessità.

Segni e sintomi neurologici di ipoglicemia comprendono emicrania, fame insaziabile, nausea, vomito, apatia, sonnolenza, disturbi del sonno, inquietudine, aggressività, difficolta di concentrazione e di reazioni, umore depresso, confusione, difficoltà di parola, afasia, disordini della vista, tremore, paresi, disturbi sensoriali, sensazione di formicolio e di intorpidimento della bocca, vertigini, perdita dell'autocontrollo, debolezza, delirio, convulsioni, sopore, perdita della conoscenza fino ad arrivare al coma, respiro superficiale, bradicardia.

Il quadro clinico di un grave attacco ipoglicemico può assomigliare a quello di un insulto cerebro-vascolare. La maggior parte dei pazienti con un buon controllo glicemico può presentare lievi episodi ipoglicemici senza sperimentare gravi sintomi di neuroglicopenia.
In molti pazienti, i segni e i sintomi neurologici di ipoglicemia sono preceduti da segni di contro-regolazione di tipo adrenergico. In linea generale, più rapido e profondo è l'abbassamento della glicemia, più marcato si presenta il fenomeno della contro-regolazione e della relativa sintomatologia. Questi comprendono sudorazione, cute umida, ansia, tachicardia, ipertensione, palpitazioni, angina pectoris e aritmia cardiaca.

Attacchi ipoglicemici gravi, specialmente se sono ricorrenti, possono determinare un danno neurologico. Episodi ipoglicemici prolungati e gravi possono avere un esito fatale.

I sintomi di allarme dell' ipoglicemia possono essere diversi, meno evidenti o assenti:
- dopo un precedente episodio ipoglicemico.
- pazienti con marcato miglioramento del controllo glicemico, ad esempio con trattamento insulinico intensivo (vedi anche sotto 'Opportune precauzioni d'impiego').
- nei casi in cui l'ipoglicemia si sviluppi gradualmente.
- nei pazienti anziani.
- nel caso di una neuropatia autonomica.
- in pazienti con una lunga storia di diabete.
- in pazienti che soffrono di disturbi psichiatrici.
- in pazienti che ricevono contemporaneamente alcuni altri trattamenti farmacologici (vedi il paragrafo 4.5).

Se si osservano valori di emoglobina glicosilata normali o anche diminuiti occorre pensare che siano avvenuti episodi ricorrenti, non riconosciuti di ipoglicemia, specialmente notturni.

Il rischio di ipoglicemia è elevato
- all'inizio del trattamento insulinico.
- nel passaggio ad un diverso tipo di insulina.
- in pazienti vicini ad un normale controllo glicemico.
- in pazienti con marcate fluttuazioni dei livelli di glucosio ematico.

La probabilità di ipoglicemia è maggiore in pazienti che in passato hanno avuto episodi ipoglicemici severi.

Un grande numero di fattori aumenta la suscettibilità all'ipoglicemia. Questi includono:
- un inappropriato dosaggio insulinico, dosi troppo alte, errori nella somministrazione.
- la mancata cooperazione del paziente (particolarmente negli anziani: incapacità a cooperare).
- pasti omessi, pasti più piccoli dell'usuale, variazioni nella dieta.
- vomito, diarrea.
- consumo di alcool (motivo: riduzione della gluconeogenesi), particolarmente se a digiuno.
- esercizio fisico non abituale, aumentato o prolungato.
- diminuita o ridotta consapevolezza dei sintomi segnali di ipoglicemia.
- migliorata sensibilità all'insulina, per esempio, per superamento dei fattori di stress.
- funzionalità renale variata (ragione: minor richiesta di insulina per un ridotto metabolismo insulinico). Nei pazienti anziani, il progressivo deterioramento della funzionalità renale può determinare una diminuzione della richiesta di insulina.
- severa diminuzione della funzionalità epatica (motivo: riduzione della gluconeogenesi, ridotto metabolismo insulinico con conseguente riduzione della domanda di insulina).
- disordini non compensati del sistema endocrino riguardanti il metabolismo dei carboidrati o della contro-regolazione dell'ipoglicemia (per esempio, nell'ipotiroidismo e nell'insufficienza ipofisaria anteriore o surrenalica).
- co-somministrazione di farmaci ad attività ipoglicemica.
- variazione dell'area di iniezione (motivo: differente assorbimento).

Alcuni fattori possono richiedere un particolare monitoraggio e necessitare di un'ottimizzazione del dosaggio.

L'ipoglicemia può normalmente essere corretta con un'immediata assunzione di carboidrati. Allo scopo di permetterne una pronta correzione, i pazienti devono sempre avere con loro almeno 20 g di glucosio.

Opportune precauzioni d'impiego

Ai pazienti deve essere spiegato come aspirare la dose corretta e miscelare le insuline (se necessario). Devono inoltre essere istruiti sulle norme igieniche e sulle corrette tecniche di iniezione ed infine essere informati dell'importanza di ruotare i siti di iniezione.
Il trattamento insulinico richiede una costante vigilanza per il rischio di iper- e ipoglicemia. I pazienti ed i loro familiari devono sapere come comportarsi in caso di iper- o ipoglicemia anche sospetta e quando occorre avvisare il medico.
Se il controllo glicemico non è ottimale, o se il paziente mostra una tendenza ad episodi iperglicemici o ipoglicemici, è necessario rivedere i siti e le tecniche di iniezione, la manualità e la funzionalità del dispositivo di iniezione, così come la dieta e tutti gli altri fattori che possono determinare iper- o ipoglicemia prima di effettuare variazioni della dose di insulina.

Ipoglicemia

Pazienti per i quali il controllo glicemico si è mostrato decisamente migliorato (ad esempio, dopo terapia insulinica intensiva) possono anche non mostrare alcuni o tutti i sintomi tipici di ipoglicemia. Ciò può avvenire quando si hanno modesti decrementi nei valori di glicemia tali da provocare uno stato ipoglicemico che a sua volta determina solo una debole reazione contro-regolatoria adrenergica. Questi pazienti possono quindi presentare un'ipoglicemia grave con perdita di conoscenza senza che ciò possa essere riconosciuto immediatamente e si abbia modo e tempo per prevenirlo.

Ai pazienti deve essere spiegato come riconoscere i sintomi di allarme e come intervenire. I pazienti con sintomi di allarme adrenergici deboli o assenti devono essere istruiti al fine di riconoscere i sintomi neurologici di ipoglicemia allo stadio iniziale. In molti pazienti che non sono capaci di identificare in modo affidabile i sintomi tipici un incremento dell'autocontrollo glicemico può essere sufficiente a ridurre il rischio di ipoglicemia. In alcuni pazienti, tuttavia, può essere appropriato avere un controllo glicemico meno stretto, e può essere necessario modificare lo stile di vita (ad esempio, evitare situazioni che sono potenzialmente pericolose per loro stessi o per altri).

Retinopatia diabetica

Nei pazienti con retinopatia diabetica si raccomanda di evitare una repentina normalizzazione dei valori metabolici. In tal caso, la retinopatia potrebbe peggiorare temporaneamente. Vedi punto 4.3.

Malattie intercorrenti

Malattie intercorrenti necessitano di un monitoraggio metabolico intensificato. In molti casi i tests delle urine per i chetoni sono indicativi, e spesso è necessario modificare la dose di insulina. La domanda di insulina risulta spesso aumentata. Deve essere mantenuto un apporto di carboidrati anche se i pazienti mangiano poco o non mangiano oppure vomitano etc. L'insulina non deve mai essere completamente sospesa.
I pazienti devono informare i loro medici curanti qualora intervenga un'altra malattia, ed anche altri medici che dovessero avere in cura i pazienti devono essere informati della presenza di diabete e del trattamento corrente.

Viaggi

Prima di iniziare un viaggio occorre chiarire tutte le necessità legate alla terapia diabetica, ad esempio
- approvvigionamento di insulina, capacità di richiedere le preparazioni di insulina nel paese di destinazione, conservazione dell'insulina.
- approvvigionamento dei materiali per effettuare il monitoraggio metabolico e per praticare le iniezioni.
- dosaggio dell'insulina durante il viaggio, cambiamento dell'ora secondo le zone geografiche interessate.
- rischi possibili di nuove malattie.

4.5 Interazioni con altri medicinali e interazioni di qualsiasi altro genere

La somministrazione concomitante di alcuni farmaci può aumentare l'effetto ipoglicemizzante e sulla suscettibilità all'ipoglicemia, per cui è necessaria una ottimizzazione del dosaggio. Questi farmaci comprendono:
altri farmaci antidiabetici orali (nel diabete di tipo II); ACE inibitori; acido acetilsalicilico e altri salicilati come l'acido para-amminosalicilico (specialmente ad alte dosi; a dosaggi tossici, inoltre, si ha un aumento del glucosio ematico); amfetamine; antibiotici sulfamidici; cibenzoline; ciclofosfamide; disopiramide; fenfluramina; fenossibenzamina; fentolamina; fibrati; fluoxetina; guanetidina; ifosfamide; MAO inibitori; pentossifillina; perexilina; propoxifene; somatostatina e analoghi della somatostatina; steroidi anabolizzanti ed ormoni sessuali maschili; tetracicline; tritoqualina; trofosfamide.

Altri farmaci possono ridurre l'effetto ipoglicemizzante e aumentare la tendenza all'iperglicemia. L'ottimizzazione del dosaggio insulinico può divenire necessario anche in tali casi. Questi farmaci comprendono:
acido nicotinico in alte dosi; ACTH (corticotropina); barbiturici; corticosteroidi; danazolo; diazossido; diuretici; doxazosina; eparina; epinefrina (adrenalina), salbutamolo, terbutalina e altri agenti simpatico-mimetici; estrogeni e progestinici; fenitoina; fenotiazina; glucagone; isoniazide; lassativi compresa la fenolftaleina dopo uso prolungato (a causa di un decremento dei livelli sierici di potassio); ormoni tiroidei; prazosin; somatotropina.

Clonidina, reserpina e sali di litio possono potenziare o ridurre gli effetti del controllo del glucosio ematico da parte dell'insulina. La pentamidina può causare ipoglicemia, a volte seguita da iperglicemia.

I beta-bloccanti diminuiscono la tolleranza al glucosio e, in pazienti con diabete mellito, ciò può causare un'alterazione del controllo metabolico. Inoltre i beta-bloccanti aumentano la tendenza all'ipoglicemia (motivo: alterazione della contro-regolazione).

Sotto l'effetto di farmaci simpaticolitici come beta-bloccanti, clonidina, guanitidina e reserpina, i segni di contro-regolazione adrenergica possono essere ridotti o assenti.

L'alcool può provocare un incremento dei livelli di glicemia. Una grande quantità di alcool può ridurre la gluconeogenesi e quindi aumentare il rischio di ipoglicemia. Deve essere preso in considerazione il contenuto in carboidrati di una bevanda alcolica.

4.6 Uso durante la gravidanza e l'allattamento

Gravidanza

Se non trattato durante la gravidanza, il diabete mellito costituisce un rischio durante lo sviluppo intrauterino. La terapia diabetica deve quindi essere continuata durante la gravidanza.

L'insulina non attraversa la barriera placentare. Sia l'ipoglicemia sia l'iperglicemia aumentano il rischio di malformazioni fetali e della morte intra-uterina. L'iperglicemia aumenta il rischio di macrosomia (quest'ultima porta ad un incremento del rischio di parto distocico). Occorre quindi prestare molta attenzione al controllo glicemico e al monitoraggio metabolico durante la gravidanza e le pazienti devono informare i loro medici se pensano di iniziare una gravidanza o sono già in gravidanza.

Le quantità di insulina richieste variano durante la gravidanza e necessariamente dovrà essere ottimizzato il dosaggio. La quantità necessaria diminuisce nel primo trimestre di gravidanza e aumenta nell'ultimo periodo (generalmente a partire dal secondo trimestre). Immediatamente dopo il parto, la quantità di insulina necessaria diminuisce rapidamente (aumenta il rischio di ipoglicemia).

Non si ha esperienza con l'uso di Insuman Basal in gravidanza.

Allattamento

Non ci sono controindicazioni all'uso di Insuman Basal durante l'allattamento. Le donne che allattano possono richiedere un aggiustamento del dosaggio insulinico e della dieta.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare e sull'uso di macchine

La capacità del paziente di concentrarsi e reagire può mutare a causa di ipoglicemia o iperglicemia o anche, per esempio, per una diminuzione della vista (vedi il paragrafo 4.8). Ciò può essere un rischio in situazioni dove queste caratteristiche sono di particolare importanza (ad esempio, guidando un'auto o lavorando con delle macchine).

4.8 Effetti indesiderati

Ipoglicemia

L'ipoglicemia può essere causata da una dose di insulina maggiore di quella richiesta. Vedere anche paragrafo 4.4.

Occhi

Una variazione marcata del controllo glicemico può causare un peggioramento temporaneo della vista (motivo: temporanea alterazione nella imbibizione e quindi nell'indice di rifrazione del cristallino, dovuta ai valori di glucosio ematico).
Una repentina normalizzazione della glicemia può causare un peggioramento temporaneo della retinopatia. Nei pazienti con retinopatia proliferativa, in particolare se non trattati con laser, attacchi ipoglicemici gravi possono causare amaurosi.

Lipoipertrofia, lipoatrofia

La lipoipertrofia può presentarsi nella zona di inoculo come effetto lipogenico locale dell'insulina; la lipoatrofia può essere il risultato di reazioni infiammatorie croniche locali. In entrambi i casi, l'assorbimento locale di insulina può essere diminuito. La rotazione continua del sito di iniezione all'interno di una determinata area può contribuire a ridurre o ad abolire queste reazioni.

Reazioni di ipersensibilità

Si può verificare l'arrossamento non specifico e transitorio nel sito di iniezione. In rari casi, le reazioni di ipersensibilità locali di tipo immediato o ritardato (ad esempio reazioni di Arthus) possono essere dovute all'insulina o agli altri eccipienti. Esse possono manifestarsi come prurito locale, papule, eritema, indurimento o un insolito intenso dolore nel sito di inoculazione, ma anche come noduli cutanei o sottocutanei. Tali reazioni di ipersensibilità possono anche diffondersi nell'area circostante il sito di iniezione.
Reazioni di ipersensibilità generalizzate di tipo immediato all'insulina o a qualsiasi altro eccipiente sono molto rare. Possono essere accompagnate, per esempio, da reazioni epidermiche sistemiche, angioedema, broncospasmo, ipotensione e shock con pericolo per la vita. Se tali reazioni avvenissero, è necessario cambiare la preparazione insulinica o attuare una desensibilizzazione (vedi punto 4.3).

Altre reazioni

La somministrazione di insulina può determinare la formazione di anticorpi anti-insulina. In rari casi la presenza di tali anticorpi può richiedere un aggiustamento del dosaggio al fine di correggere una tendenza all'iperglicemia o all'ipoglicemia.
L'insulina può causare una ritenzione di sodio ed edema, particolarmente se è stato migliorato un precedente cattivo controllo metabolico con una terapia insulinica intensiva.
Come conseguenza di una ipoglicemia acuta di grado relativamente elevato (ad esempio nel trattamento di chetoacidosi o di una condizione di iperglicemia-iperosmolare) si possono manifestare ipokaliemia (con possibili complicazioni cardiache) o edema cerebrale.

4.9 Sovradosaggio

Sintomi

Un sovradosaggio di insulina può determinare una grave e talvolta persistente e pericolosa ipoglicemia.

Misure

Se il paziente è conscio deve immediatamente assumere da 10 a 20 g di glucosio (o una quantità equivalente di un altro zucchero) e ripeterlo se necessario circa ogni 20 minuti. Inoltre, devono essere somministrati carboidrati ad azione prolungata.
Se il paziente non è cosciente, occorre somministrare per via intramuscolare 1 mg di glucagone. Non vi è un rischio rilevante confrontato con il beneficio previsto nell'iniettare il glucagone anche nel caso in cui l'ipoglicemia non sia certa. Tale trattamento non può essere tuttavia praticato dopo un elevato consumo di alcool (in tal caso il glucagone non può esercitare un effetto adeguato).
Come alternativa al glucagone o se l'iniezione di glucagone non è sufficiente a ristabilire immediatamente il controllo metabolico, agli adulti possono essere somministrati per via endovenosa da 20 a 30 ml di una soluzione di glucosio al 30 - 50% e questa dose può essere ripetuta quando necessario. Nei bambini la dose è ridotta in funzione del peso corporeo.

Se l'ipoglicemia è grave o di lunga durata è normalmente necessario che l'iniezione di glucagone e/o di glucosio sia seguita da un'infusione di una soluzione di glucosio a più bassa concentrazione (mentre simultaneamente si monitora il valore della glicemia) per prevenire il ripetersi della ipoglicemia. Inoltre, può essere ripetuta la somministrazione di glucagone (i.m. o s.c.). Nei bambini, a causa del possibile rischio di danno da iperglicemia, il glucosio deve essere somministrato con estrema cautela e nel contempo devono essere monitorati i livelli di glucosio ematico.
Una volta che il paziente ha ripreso conoscenza, devono essere somministrati oralmente i carboidrati a lunga azione al fine di prevenire una ipoglicemia.

E' necessario un attento monitoraggio fino a quando non si è stabilito che il paziente è fuori pericolo. Occorre ricordare che l'ipoglicemia può ripresentarsi dopo un iniziale recupero e che i sintomi soggettivi tipici di una seconda crisi ipoglicemica possono essere diversi, deboli o assenti.
L'ospedalizzazione può essere necessaria in alcune circostanze, anche come misura precauzionale
Può anche essere necessario un monitoraggio e un trattamento in terapia intensiva.

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Agente antidiabetico. Codice ATC: A10AC01 Insulina umana, ad azione intermedia.

Meccanismo d'azione

Insulina
- riduce i livelli di glucosio ematico e determina effetti anabolici mentre riduce gli effetti catabolici.
- aumenta il trasporto di glucosio all'interno delle cellule così come la formazione di glicogeno nei muscoli e nel fegato e migliora l'utilizzazione del piruvato. Inibisce la glicogenolisi e la gluconeogenesi.
- incrementa la lipogenesi nel fegato e nel tessuto adiposo e inibisce la lipolisi.
- promuove il richiamo intracellulare di aminoacidi e promuove la sintesi proteica.

Caratteristiche farmacodinamiche

Insuman Basal (sospensione di insulina isofano) è un'insulina con inizio di attività graduale e lunga durata d'azione. Dopo somministrazione sottocutanea l'inizio dell'attività si manifesta in circa 60 minuti; la fase di massima attività è compresa tra 3 e 4 ore dopo l'iniezione, con una durata di azione tra 11 e 20 ore.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Nei soggetti sani, l'emivita sierica dell'insulina è di circa 4 - 6 minuti. Essa risulta più prolungata nei pazienti con grave insufficienza renale. Tuttavia va sottolineato che la farmacocinetica dell'insulina non riflette la sua azione metabolica.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

La tossicità acuta è stata studiata nei ratti dopo somministrazione sottocutanea. Non è stato rilevato alcun evidente effetto tossico. Studi sugli effetti farmacodinamici dopo somministrazione sottocutanea nel coniglio e nel cane hanno evidenziato le reazioni ipoglicemiche attese.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Protamina solfato, m-cresolo, fenolo, cloruro di zinco, sodio diidrogeno fosfato biidrato, glicerolo, sodio idrossido, acido cloridrico, acqua per preparazioni iniettabili.

6.2 Incompatibilità

Come tutte le preparazioni di insulina Insuman Basal non deve essere miscelata con soluzioni contenenti agenti riducenti come tioli e solfiti. Occorre inoltre ricordare che i cristalli di protamina insulina precipitano in un range di pH acido.
Per quanto riguarda la miscelabilità e l'incompatibilità con altre insuline vedere il punto 4.2.
Occorre fare attenzione che alcool o altri disinfettanti non siano presenti nelle sospensioni di insulina.

6.3 Periodo di stabilità

A patto che le condizioni di conservazione per lunghi periodi descritte al punto 6.4 siano rispettate, il prodotto in confezionamento integro ha una validità di 2 anni. La data di scadenza è riportata sulla scatola e sulla etichetta della fiala.
Una volta aperta, la fiala può essere utilizzata fino a 4 settimane a patto che le condizioni di conservazione indicate al punto 6.4 siano rispettate.
Occorre ricordare che la data della prima utilizzazione della fiala dovrebbe essere annotata sull'etichetta.

6.4 Speciali precauzioni per la conservazione

Condizioni di conservazione a lungo termine: Insuman Basal deve essere mantenuta al riparo dalla luce diretta a una temperatura temperature compresa fra +2°C e +8°C (ad esempio nel frigorifero). Insuman Basal non deve essere congelata; occorre assicurarsi che il contenitore non sia in contatto direttamente con il compartimento congelatore o con pacchi congelati.
Condizioni di conservazione durante l'uso: Una volta usata la fiala può essere conservata a temperatura fino à +25°C, ma lontano da una fonte di calore o luce diretta.

6.5 Natura e contenuto della confezione

Una fiala da 5,0 ml (incolore con vetro di tipo 1) con una capsula in alluminio ghierata con inserita una guarnizione (gomma clorobutilica di tipo 1 grigia) e con un cappuccio a strappo (polipropilene). Contenuto: 5,0 ml di sospensione corrispondenti a 500 U.I. di insulina.
Sono disponibili confezioni da 1 e da 5 fiale.

6.6 Istruzioni per l'impiego/la manipolazione e per l'eliminazione del medicinale inutilizzato o degli scarti del suddetto medicinale (se necessario)

Prima di aspirare l'insulina dalla fiala la prima volta, togliere la capsula di protezione in plastica. Immediatamente prima di aspirare dalla fiala con la siringa, l'insulina deve essere risospesa. Per effettuare questa manovra occorre ruotare la fiala ponendola in diagonale fra il palmo delle mani. Non agitare la fiala vigorosamente poiché ciò può determinare delle variazioni nella sospensione (può portare ad un aspetto brinato; vedi oltre) e provocare la formazione di schiuma. La schiuma può interferire con la corretta misurazione della dose.

Dopo aver risospeso, il liquido deve apparire uniformemente lattiginoso. Insuman Basal non può essere utilizzata se questa manovra non ha esito positivo, per esempio se la sospensione rimane limpida, o se si formano piccoli grumi, particelle o fiocchi nell'insulina o bastoncini sulla parete o sul fondo della fiala. Queste situazioni danno talvolta alla fiala una apparenza brinata.
In questi casi, deve essere utilizzata una nuova fiala il cui contenuto abbia un aspetto uniforme ed il paziente deve informare il medico o il farmacista. E' necessario cambiare fiala e informare il medico e il farmacista se il fabbisogno di insulina cambia sostanzialmente.

Miscele di insulina

Se devono essere aspirate due differenti insuline in una singola siringa, si raccomanda di aspirare prima l'insulina ad azione pronta per prevenire la contaminazione della fiala con la preparazione ritardo. E' opportuno iniettare immediatamente dopo la miscelazione.
Non devono essere mescolate insuline con differenti concentrazioni (ad esempio, 100 U.I. per ml e 40 U.I. per ml).

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Hoechst AG, D-65926 Frankfurt am Main, Germania

8. NUMERO DI ISCRIZIONE NEL REGISTRO COMUNITARIO DEI MEDICINALI

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE / DEL RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Insuman Basal 100 U.I./ml in cartucce

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Insuman Basal è una sospensione di insulina isofano. Ogni ml di Insuman Basal contiene 100 U.I. di insulina umana. Ogni cartuccia contiene 3 ml, equivalenti a 300 U.I. di insulina.
Ogni U.I. (Unità Internazionale) corrisponde a 0,035 mg di insulina umana anidra.
L'insulina umana contenuta in Insuman Basal è prodotta con DNA ricombinante utilizzando ceppi di *Escherichia coli* K 12.

3. FORMA FARMACEUTICA

Sospensione iniettabile in cartucce, realizzata per l'utilizzazione congiunta con ®Optipen. Per somministrazione sottocutanea o intramuscolare.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Terapia del diabete mellito quando sia necessario un apporto insulinico.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Generalità

Il trattamento con Insuman Basal deve essere iniziato e controllato da un medico.

I livelli ematici di glucosio attesi, le preparazioni di insulina da utilizzare ed il dosaggio di insulina (dosi e tempi di somministrazione) devono essere determinati individualmente e modificati secondo la dieta, l'attività fisica e lo stile di vita del singolo paziente.
Il rischio di ipoglicemia deve essere tenuto in considerazione qualora sia necessario mantenere normali livelli di glucosio ematico. La terapia insulinica necessita generalmente di un'appropriata educazione del paziente e di un auto-monitoraggio. E' necessario stabilire se e come il paziente sia in grado di gestire il proprio trattamento insulinico e di monitorare il controllo metabolico.

Le dosi individuali di insulina dipendono dalle determinazioni della glicemia come pure dall'attività fisica del paziente e dall' apporto di carboidrati.
Il medico curante deve istruire il paziente circa la frequenza ed i tempi delle misurazioni della glicemia, e sulla necessità e le modalità delle eventuali misurazioni della glicosuria e dei corpi chetonici urinari. Viene pure consigliato di monitorare il controllo metabolico attraverso determinazioni regolari della emoglobina glicosilata (vedi anche il punto 4.4.).

Deve essere tenuto in considerazione, in particolare durante la terapia insulinica per via intramuscolare o sottocutanea, che l'assorbimento dell'insulina è soggetto a fattori fisiologici ed esterni (ad esempio, la perfusione tissutale, l'esercizio fisico, la temperatura).
I pazienti devono essere aggiornati sul comportamento da tenere in caso non sia assunto il dosaggio prescritto, sia stata somministrata inavvertitamente una dose di insulina troppo elevata o sia stata omessa un'intera dose di insulina o ancora se essi devono saltare un pasto o se non possono assumere cibo agli intervalli previsti.

Dosi giornaliere e tempi di somministrazione

Non ci sono regole fisse per il dosaggio dell'insulina. Tuttavia, la richiesta giornaliera media di insulina varia spesso tra 0.5 e 1.0 U.I. per Kg di peso corporeo. La richiesta metabolica basale è compresa tra il 40 ed il 60% della richiesta totale quotidiana.
Normalmente Insuman Basal viene iniettata per via sottocutanea 45 - 60 minuti prima di un pasto.

Passaggio a Insuman Basal

Un aggiustamento del dosaggio si rende necessario quando ai pazienti viene variato il tipo di insulina somministrato. Ciò avviene, per esempio, quando si passa da:
- un'insulina animale (specialmente un'insulina bovina) all'insulina umana (a causa della minore affinità dell'insulina umana per gli anticorpi anti-insulina; si pensa pure che l'insulina umana sia assorbita più rapidamente dalla zona di iniezione).
- una preparazione di insulina umana ad un'altra.
- un regime di insulina regolare pura a uno con insulina ritardo.

La necessità di adattare (ad esempio, ridurre) la dose può verificarsi immediatamente dopo la variazione da un tipo di insulina ad un altro. Alternativamente, questa necessità può emergere gradualmente, anche in un periodo di diverse settimane.

Nel passaggio da un'insulina animale ad una umana, la riduzione di dosaggio può essere necessaria in particolare nei pazienti che:
- erano già mantenuti precedentemente in un intervallo glicemico relativamente basso.
- presentano una tendenza all'ipoglicemia.
- hanno richiesto alte dosi di insulina per la presenza di anticorpi anti-insulina.

Un programma di monitoraggio metabolico particolarmente frequente è necessario nel periodo del passaggio da un tipo di insulina ad un altro e nelle prime settimane successive. In pazienti che richiedono alte dosi di insulina per la presenza di anticorpi anti-insulina, occorre considerare la necessità che tale passaggio avvenga sotto il controllo medico in ambiente ospedaliero o in ambiente similare.

Successiva ottimizzazione del dosaggio

Il miglioramento del controllo metabolico può causare una aumentata sensibilità all'insulina, determinando una ridotta richiesta di insulina. L'ottimizzazione del dosaggio può anche essere necessaria, per esempio, se
- varia il peso del paziente.
- varia lo stile di vita del paziente.
- sussistono altre circostanze che possono causare un'aumentata suscettibilità all'ipo- o iperglicemia (vedi punto 4.4).

Il dosaggio può anche essere ottimizzato durante malattie intercorrenti (vedi 4.4).

Somministrazione

Insuman Basal in cartucce è stata studiata per essere utilizzata con OptiPen.
Insuman Basal viene somministrata per iniezione sottocutanea profonda. In linea generale, Insuman Basal può anche essere somministrata per via intramuscolare.
Dopo iniezione intramuscolare, l'inizio dell'attività è leggermente più rapida e la durata dell'azione è leggermente più breve che dopo iniezione sottocutanea.
Insuman Basal non deve mai essere iniettata per via endovenosa.
L'insulina non è in grado di abbassare significativamente i livelli glicemici se somministrata per via orale.

L'assorbimento dell'insulina e di conseguenza la diminuzione dei livelli ematici di glucosio può variare secondo l'area di iniezione utilizzata (per esempio, la parete addominale rispetto all'area della coscia). Il paziente può quindi variare l'area di iniezione solo dopo aver consultato il medico. **Tuttavia, i siti di iniezione all'interno dell'area di iniezione devono essere ruotati tra un'iniezione e la successiva.**

Se il sistema pronto all'uso presenta un cattivo funzionamento, l'insulina può essere aspirata dalla cartuccia in una siringa e successivamente iniettata. Tuttavia, occorre considerare che Insuman Basal è un'insulina in sospensione altamente concentrata (100 U.I. di insulina per ml) Devono pertanto essere utilizzate solo siringhe apposite per questa concentrazione di insulina (100 U.I. per ml).

Miscele di insuline

Insuman Basal può essere miscelata con tutte le insuline umane Hoechst, ma NON con quelle specificatamente destinate all'uso in pompe per insulina. Insuman Basal NON deve anche essere miscelata con insuline di origine animale.

4.3 Controindicazioni

In linea generale, Insuman Basal non deve essere somministrata a pazienti che sono allergici a questa insulina o ad uno degli eccipienti (vedi 6.1). Ci possono, tuttavia, essere casi in cui non è disponibile nessuna altra preparazione insulinica (ovvero meglio tollerata) e dove non è possibile in alcun modo evitare la somministrazione di insulina. In questi casi, la somministrazione di Insuman Basal deve essere continuata solo sotto controllo e, se necessario, con un concomitante trattamento antiallergico.
Quando ad un paziente con allergia ad insulina animale si somministra Insuman Basal, è possibile osservare reazioni crociate immunologiche fra insulina umana ed animale. Inoltre, in casi di allergia ad insulina animale occorre eseguire un test intradermico prima di somministrare Insuman Basal.

L'insulina non deve essere somministrata in caso di ipoglicemia imminente o manifesta.

Uno stretto controllo glicemico con aumentato rischio di ipoglicemia può essere controindicato nei pazienti con significativa stenosi coronarica o dei vasi sanguigni che irrorano il cervello (rischio di complicanze cardiache o cerebrali dell'ipoglicemia) così come nei pazienti con retinopatia proliferativa, specie se non trattata con il laser (rischio di amaurosi conseguente all'ipoglicemia).

Insuman Basal non deve essere somministrata per via endovenosa e non deve essere utilizzata con pompe di infusione o con pompe impiantabili per insulina.

4.4 Speciali avvertenze e opportune precauzioni d'impiego

Speciali avvertenze

Iperglicemia

Un aumento dei livelli ematici di glucosio, iperglicemia, chetoacidosi così come stati di iperosmolarità possono intervenire, per esempio, se

- le dosi di insulina sono troppo basse rispetto alle quantità di carboidrati assunti con la dieta.
- l'effetto dell'insulina risulta diminuito (per esempio, a causa di una non corretta conservazione).
- l'esercizio fisico è ridotto.
- la sensibilità all'insulina è ridotta a causa di stress emotivi o fisici dovuti, per esempio, ad un trauma, un intervento chirurgico, un'infezione febbrile o altra patologia.
- vengono somministrati contemporaneamente farmaci con effetto iperglicemico.

Anche il cattivo funzionamento della penna per insulina può essere una causa di insufficiente dosaggio dell'insulina con conseguente iperglicemia.

Segni e sintomi di uno squilibrio metabolico iperglicemico includono sete, poliuria, glicosuria, chetonuria, astenia, disidratazione cutanea, arrossamento del viso, anoressia, ipotensione e tachicardia. In particolare devono essere immediatamente presi in considerazione sintomi quali il vomito, il dolore addominale, la respirazione profonda rapida, sonnolenza e coma, con concomitante chetoacidosi. Un peggioramento del controllo metabolico può essere pericoloso per la vita.
In relazione alla disponibilità di insulina, la chetoacidosi si può manifestare entro ore o giorni. Non appena si manifestano segni e sintomi di un possibile peggioramento del controllo metabolico occorre valutare il glucosio ematico ed i chetoni urinari e, se necessario, deve essere iniziato immediatamente un trattamento.

Ipoglicemia

Si può osservare uno stato di ipoglicemia qualora le dosi di insulina risultassero troppo alte rispetto alla reale necessità.

Segni e sintomi neurologici di ipoglicemia comprendono emicrania, fame insaziabile, nausea, vomito, apatia, sonnolenza, disturbi del sonno, inquietudine, aggressività, difficoltà di concentrazione e di reazioni, umore depresso, confusione, difficoltà di parola, afasia, disordini della vista, tremore, paresi, disturbi sensoriali, sensazione di formicolio e di intorpidimento della bocca, vertigini, perdita dell'autocontrollo, debolezza, delirio, convulsioni, sopore, perdita della conoscenza fino ad arrivare al coma, respiro superficiale, bradicardia. Il quadro clinico di un grave attacco ipoglicemico può assomigliare a quello di un insulto cerebro-vascolare. La maggior parte dei pazienti con un buon controllo glicemico può presentare lievi episodi ipoglicemici senza sperimentare gravi sintomi di neuroglicopenia.
In molti pazienti, i segni e i sintomi neurologici di ipoglicemia sono preceduti da segni di contro-regolazione di tipo adrenergico. In linea generale, più rapido e profondo è l'abbassamento della glicemia, più marcato si presenta il fenomeno della contro-regolazione e della relativa sintomatologia. Questi comprendono sudorazione, cute umida, ansia, tachicardia, ipertensione, palpitazioni, angina pectoris e aritmia cardiaca.

Attacchi ipoglicemici gravi, specialmente se sono ricorrenti, possono determinare un danno neurologico. Episodi ipoglicemici prolungati e gravi possono avere un esito fatale.

I sintomi di allarme dell' ipoglicemia possono essere diversi, meno evidenti o assenti:
- dopo un precedente episodio ipoglicemico.
- pazienti con marcato miglioramento del controllo glicemico, ad esempio con trattamento insulinico intensivo (vedi anche sotto 'Opportune precauzioni d'impiego').
- nei casi in cui l'ipoglicemia si sviluppi gradualmente.
- nei pazienti anziani.
- nel caso di una neuropatia autonomica.
- in pazienti con una lunga storia di diabete.
- in pazienti che soffrono di disturbi psichiatrici.
- in pazienti che ricevono contemporaneamente alcuni altri trattamenti farmacologici (vedi il paragrafo 4.5).

Se si osservano valori di emoglobina glicosilata normali o anche diminuiti occorre pensare che siano avvenuti episodi ricorrenti, non riconosciuti di ipoglicemia, specialmente notturni.

Il rischio di ipoglicemia è elevato
- all'inizio del trattamento insulinico.
- nel passaggio ad un diverso tipo di insulina.
- in pazienti vicini ad un normale controllo glicemico.
- in pazienti con marcate fluttuazioni dei livelli di glucosio ematico.

La probabilità di ipoglicemia è maggiore in pazienti che in passato hanno avuto episodi ipoglicemici severi.

Un grande numero di fattori aumenta la suscettibilità all'ipoglicemia. Questi includono:
- un inappropriato dosaggio insulinico, dosi troppo alte, errori nella somministrazione.
- la mancata cooperazione del paziente (particolarmente negli anziani: incapacità a cooperare).
- pasti omessi, pasti più piccoli dell'usuale, variazioni nella dieta.
- vomito, diarrea.
- consumo di alcool (motivo: riduzione della gluconeogenesi), particolarmente se a digiuno.
- esercizio fisico non abituale, aumentato o prolungato.
- diminuita o ridotta consapevolezza dei sintomi segnali di ipoglicemia.
- migliorata sensibilità all'insulina, per esempio, per superamento dei fattori di stress.
- funzionalità renale variata (ragione: minor richiesta di insulina per un ridotto metabolismo insulinico). Nei pazienti anziani, il progressivo deterioramento della funzionalità renale può determinare una diminuzione della richiesta di insulina.
- severa diminuzione della funzionalità epatica (motivo: riduzione della gluconeogenesi, ridotto metabolismo insulinico con conseguente riduzione della domanda di insulina).

- disordini non compensati del sistema endocrino riguardanti il metabolismo dei carboidrati o della contro-regolazione dell'ipoglicemia (per esempio, nell'ipotiroidismo e nell'insufficienza ipofisaria anteriore o surrenalica).
- co-somministrazione di farmaci ad attività ipoglicemica.
- variazione dell'area di iniezione (motivo: differente assorbimento).

Alcuni fattori possono richiedere un particolare monitoraggio e necessitare di un'ottimizzazione del dosaggio.

L'ipoglicemia può normalmente essere corretta con un'immediata assunzione di carboidrati. Allo scopo di permetterne una pronta correzione, i pazienti devono sempre avere con loro almeno 20 g di glucosio.

Opportune precauzioni d'impiego

Ai pazienti deve essere spiegato come aspirare la dose corretta di insulina. Devono inoltre essere istruiti sulle norme igieniche e sulle corrette tecniche di iniezione ed infine essere informati dell'importanza di ruotare i siti di iniezione.
Inoltre i pazienti devono essere in grado di utilizzare in modo appropriato il sistema pronto all'uso ed essere al corrente del potenziale malfunzionamento e delle misure da intraprendere in tal caso.
Il trattamento insulinico richiede una costante vigilanza per il rischio di iper- e ipoglicemia. I pazienti ed i loro familiari devono sapere come comportarsi in caso di iper- o ipoglicemia anche sospetta e quando occorre avvisare il medico.
Se il controllo glicemico non è ottimale, o se il paziente mostra una tendenza ad episodi iperglicemici o ipoglicemici, è necessario rivedere i siti e le tecniche di iniezione, la manualità e la funzionalità del dispositivo di iniezione, così come la dieta e tutti gli altri fattori che possono determinare iper- o ipoglicemia prima di effettuare variazioni della dose di insulina.

Ipoglicemia

Pazienti per i quali il controllo glicemico si è mostrato decisamente migliorato (ad esempio, dopo terapia insulinica intensiva) possono anche non mostrare alcuni o tutti i sintomi tipici di ipoglicemia. Ciò può avvenire quando si hanno modesti decrementi nei valori di glicemia tali da provocare uno stato ipoglicemico che a sua volta determina solo una debole reazione contro-regolatoria adrenergica. Questi pazienti possono quindi presentare un'ipoglicemia grave con perdità di conoscenza senza che ciò possa essere riconosciuto immediatamente e si abbia modo e tempo per prevenirlo.

Ai pazienti deve essere spiegato come riconoscere i sintomi di allarme e come intervenire. I pazienti con sintomi di allarme adrenergici deboli o assenti devono essere istruiti al fine di riconoscere i sintomi neurologici di ipoglicemia allo stadio iniziale. In molti pazienti che non sono capaci di identificare in modo affidabile i sintomi tipici un incremento dell'autocontrollo glicemico può essere sufficiente a ridurre il rischio di ipoglicemia. In alcuni pazienti, tuttavia, può essere appropriato avere un controllo glicemico meno stretto, e può essere necessario modificare lo stile di vita (ad esempio, evitare situazioni che sono potenzialmente pericolose per loro stessi o per altri).

Retinopatia diabetica

Nei pazienti con retinopatia diabetica si raccomanda di evitare una repentina normalizzazione dei valori metabolici. In tal caso, la retinopatia potrebbe peggiorare temporaneamente. Vedi punto 4.3.

Malattie intercorrenti

Malattie intercorrenti necessitano di un monitoraggio metabolico intensificato. In molti casi i tests delle urine per i chetoni sono indicativi, e spesso è necessario modificare la dose di insulina. La domanda di insulina risulta spesso aumentata. Deve essere mantenuto un apporto di carboidrati anche se i pazienti mangiano poco o non mangiano oppure vomitano etc. L'insulina non deve mai essere completamente sospesa.

I pazienti devono informare i loro medici curanti qualora intervenga un'altra malattia ed anche altri medici che dovessero avere in cura i pazienti devono essere informati della presenza di diabete e del trattamento corrente.

Viaggi

Prima di iniziare un viaggio occorre chiarire tutte le necessità legate alla terapia diabetica, ad esempio

- approvvigionamento di insulina, capacità di richiedere le preparazioni di insulina nel paese di destinazione, conservazione dell'insulina.
- approvvigionamento dei materiali per effettuare il monitoraggio metabolico e per praticare le iniezioni.
- dosaggio dell'insulina durante il viaggio, cambiamento dell'ora secondo le zone geografiche interessate.
- rischi possibili di nuove malattie.

4.5 Interazioni con altri medicinali e interazioni di qualsiasi altro genere

La somministrazione concomitante di alcuni farmaci può aumentare l'effetto ipoglicemizzante e sulla suscettibilità all'ipoglicemia, per cui è necessaria una ottimizzazione del dosaggio. Questi farmaci comprendono:
altri farmaci antidiabetici orali (nel diabete di tipo II); ACE inibitori; acido acetilsalicilico e altri salicilati come l'acido para-amminosalicilico (specialmente ad alte dosi; a dosaggi tossici, inoltre, si ha un aumento del glucosio ematico); amfetamine; antibiotici sulfamidici; cibenzoline; ciclofosfamide; disopiramide; fenfluramina; fenossibenzamina; fentolamina; fibrati; fluoxetina; guanetidina; ifosfamide; MAO inibitori; pentossifillina; perexilina; propoxifene; somatostatina e analoghi della somatostatina; steroidi anabolizzanti ed ormoni sessuali maschili; tetracicline; tritoqualina; trofosfamide.

Altri farmaci possono ridurre l'effetto ipoglicemizzante e aumentare la tendenza all'iperglicemia. L'ottimizzazione del dosaggio insulinico può divenire necessario anche in tali casi. Questi farmaci comprendono:
acido nicotinico in alte dosi; ACTH (corticotropina); barbiturici; corticosteroidi; danazolo; diazossido; diuretici; doxazosina; eparina; epinefrina (adrenalina), salbutamolo, terbutalina e altri agenti simpatico-mimetici; estrogeni e progestinici; fenitoina; fenotiazina; glucagone; isoniazide; lassativi compresa la fenolftaleina dopo uso prolungato (a causa di un decremento dei livelli sierici di potassio); ormoni tiroidei; prazosin; somatotropina.

Clonidina, reserpina e sali di litio possono potenziare o ridurre gli effetti del controllo del glucosio ematico da parte dell'insulina. La pentamidina può causare ipoglicemia, a volte seguita da iperglicemia.

I beta-bloccanti diminuiscono la tolleranza al glucosio e, in pazienti con diabete mellito, ciò può causare un'alterazione del controllo metabolico. Inoltre i beta-bloccanti aumentano la tendenza all'ipoglicemia (motivo: alterazione della contro-regolazione).

Sotto l'effetto di farmaci simpaticolitici come beta-bloccanti, clonidina, guanitidina e reserpina, i segni di contro-regolazione adrenergica possono essere ridotti o assenti.

L'alcool può provocare un incremento dei livelli di glicemia. Una grande quantità di alcool può ridurre la gluconeogenesi e quindi aumentare il rischio di ipoglicemia. Deve essere preso in considerazione il contenuto in carboidrati di una bevanda alcolica.

4.6 Uso durante la gravidanza e l'allattamento

Gravidanza

Se non trattato durante la gravidanza, il diabete mellito costituisce un rischio durante lo sviluppo intrauterino. La terapia diabetica deve quindi essere continuata durante la gravidanza.

L'insulina non attraversa la barriera placentare. Sia l'ipoglicemia sia l'iperglicemia aumentano il rischio di malformazioni fetali e della morte intra-uterina. L'iperglicemia aumenta il rischio di macrosomia (quest'ultima porta ad un incremento del rischio di parto distocico). Occorre quindi prestare molta attenzione al controllo glicemico e al monitoraggio metabolico durante la gravidanza e le pazienti devono informare i loro medici se pensano di iniziare una gravidanza o sono già in gravidanza.
Le quantità di insulina richieste variano durante la gravidanza e necessariamente dovrà essere ottimizzato il dosaggio. La quantità necessaria diminuisce nel primo trimestre di gravidanza e aumenta nell'ultimo periodo (generalmente a partire dal secondo trimestre). Immediatamente dopo il parto, la quantità di insulina necessaria diminuisce rapidamente (aumenta il rischio di ipoglicemia).

Non si ha esperienza con l'uso di Insuman Basal in gravidanza.

Allattamento

Non ci sono controindicazioni all'uso di Insuman Basal durante l'allattamento. Le donne che allattano possono richiedere un aggustamento del dosaggio insulinico e della dieta.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare e sull'uso di macchine

La capacità del paziente di concentrarsi e reagire può mutare a causa di ipoglicemia o iperglicemia o anche, per esempio, per una diminuzione della vista (vedi il paragrafo 4.8). Ciò può essere un rischio in situazioni dove queste caratteristiche sono di particolare importanza (ad esempio, guidando un'auto o lavorando con delle macchine).

4.8 Effetti indesiderati

Ipoglicemia

L'ipoglicemia può essere causata da una dose di insulina maggiore di quella richiesta. Vedere anche paragrafo 4.4.

Occhi

Una variazione marcata del controllo glicemico può causare un peggioramento temporaneo della vista (motivo: temporanea alterazione nella imbibizione e quindi nell'indice di rifrazione del cristallino, dovuta ai valori di glucosio ematico).
Una repentina normalizzazione della glicemia può causare un peggioramento temporaneo della retinopatia. Nei pazienti con retinopatia proliferativa, in particolare se non trattati con laser, attacchi ipoglicemici gravi possono causare amaurosi.

Lipoipertrofia, lipoatrofia

La lipoipertrofia può presentarsi nella zona di inoculo come effetto lipogenico locale dell'insulina; la lipoatrofia può essere il risultato di reazioni infiammatorie croniche locali. In entrambi i casi, l'assorbimento locale di insulina può essere diminuito. La rotazione continua del sito di iniezione all'interno di una determinata area può contribuire a ridurre o ad abolire queste reazioni.

Reazioni di ipersensibilità

Si può verificare l'arrossamento non specifico e transitorio nel sito di iniezione. In rari casi, le reazioni di ipersensibilità locali di tipo immediato o ritardato (ad esempio reazioni di Arthus) possono essere dovute all'insulina o agli altri eccipienti. Esse possono manifestarsi come prurito locale, papule, eritema, indurimento o un insolito intenso dolore nel sito di inoculazione, ma anche come noduli cutanei o sottocutanei. Tali reazioni di ipersensibilità possono anche diffondersi nell'area circostante il sito di iniezione.

A patto che le condizioni di conservazione durante l'uso indicate al punto 6.4 siano rispettate, le cartucce in uso possono essere conservate per 4 settimane. Ciò si applica sia alle cartucce immediatamente poste nella sistema pronto all'uso che a quelle conservate singolarmente per un certo periodo.

6.4 Speciali precauzioni per la conservazione

Condizioni di conservazione a lungo termine: Insuman Basal deve essere mantenuta al riparo dalla luce diretta a una temperatura temperature compresa fra +2°C e +8°C (ad esempio nel frigorifero). Insuman Basal non deve essere congelata; occorre assicurarsi che il contenitore non sia in contatto direttamente con il compartimento congelatore o con pacchi congelati.
Condizioni di conservazione durante l'uso: Le cartucce in uso (nel sistema pronto all'uso) o mantenute come riserva possono essere conservate a temperatura fino a +25°C. Tuttavia esse devono essere mantenute al riparo da una fonte di calore o da luce diretta e non devono essere conservate in frigorifero.

6.5 Natura e contenuto della confezione

Una cartuccia da 3,0 ml (incolore con vetro di tipo 1) con uno stantuffo (gomma clorobutilica di tipo 1 nera) e con una capsula in alluminio ghierata con inserita una guarnizione (gomma clorobutilica di tipo 1 nera). Tre sfere di acciaio inossidabile. Contenuto: 3,0 ml di sospensione corrispondenti a 300 U.I. di insulina.
Una confezione tipo contiene 5 cartucce.

6.6 Istruzioni per l'impiego/la manipolazione e per l'eliminazione del medicinale inutilizzato o degli scarti del suddetto medicinale (se necessario)

Prima di inserire nel sistema pronto all'uso, Insuman Basal deve essere mantenuta a temperatura ambiente per 1 - 2 ore e quindi risospesa per verificarne il contenuto. Questa manovra deve essere fatta lentamente capovolgendo la cartuccia (almeno 10 volte). Ogni cartuccia contiene tre piccole sfere di metallo per facilitare la miscelazione dei componenti.
Infine, quando la cartuccia è stata inserita nel sistema pronto all'uso, l'insulina deve ancora essere risospesa prima di ogni iniezione. La manovra deve essere effettuata lentamente capovolgendo il sistema pronto all'uso (almeno 10 volte).

Dopo aver risospeso, il fluido deve apparire uniformemente lattiginoso. Insuman Basal non può essere utilizzata se questa manovra non ha esito positivo, i.e. se la sospensione rimane chiara, per esempio, o se si formano piccoli grumi, particelle o fiocchi nell'insulina o bastoncini sulla parete o sul fondo della cartuccia. Queste situazioni danno talvolta alla cartuccia una apparenza brinata.
In questi casi, deve essere utilizzata una nuova cartuccia il cui contenuto abbia un aspetto uniforme ed il paziente deve informare il medico o il farmacista. E' necessario cambiare cartuccia e informare il medico e il farmacista se il fabbisogno di insulina cambia sostanzialmente.
Le bolle d'aria devono, il più rapidamente possibile, essere rimosse dalla cartuccia prima dell'iniezione (vedere le istruzioni per utilizzare il sistema pronto all'uso).
Le istruzioni per l'utilizzo del sistema pronto all'uso devono essere seguite attentamente. Le cartucce vuote non devono essere riutilizzate.
Le cartucce di Insuman Basal non sono state progettate per consentire l'associazione di Insuman Basal con altri tipi di insulina nella cartuccia.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Hoechst AG, D-65926 Frankfurt am Main, Germania

8. NUMERO DI ISCRIZIONE NEL REGISTRO COMUNITARIO DEI MEDICINALI

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/DEL RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Insuman Basal 40 U.I./ml in fiale

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Insuman Basal è una sospensione di insulina isofano. Ogni ml di Insuman Basal contiene 40 U.I. di insulina umana. Ogni fiala contiene 10 ml, equivalenti a 400 U.I. di insulina.
Ogni U.I. (Unità Internazionale) corrisponde a 0,035 mg di insulina umana anidra.
L'insulina umana contenuta in Insuman Basal è prodotta con DNA ricombinante utilizzando ceppi di *Escherichia coli* K 12.

3. FORMA FARMACEUTICA

Sospensione iniettabile in fiale. Per somministrazione sottocutanea o intramuscolare.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Terapia del diabete mellito quando sia necessario un apporto insulinico.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Generalità

Il trattamento con Insuman Basal deve essere iniziato e controllato da un medico.

I livelli ematici di glucosio attesi, le preparazioni di insulina da utilizzare ed il dosaggio di insulina (dosi e tempi di somministrazione) devono essere determinati individualmente e modificati secondo la dieta, l'attività fisica e lo stile di vita del singolo paziente.
Il rischio di ipoglicemia deve essere tenuto in considerazione qualora sia necessario mantenere normali livelli di glucosio ematico. La terapia insulinica necessita generalmente di un'appropriata educazione del paziente e di un auto-monitoraggio. E' necessario stabilire se e come il paziente sia in grado di gestire il proprio trattamento insulinico e di monitorare il controllo metabolico

Le dosi individuali di insulina dipendono dalle determinazioni della glicemia come pure dall'attività fisica del paziente e dall' apporto di carboidrati.
Il medico curante deve istruire il paziente circa la frequenza ed i tempi delle misurazioni della glicemia, e sulla necessità e le modalità delle eventuali misurazioni della glicosuria e dei corpi chetonici urinari. Viene pure consigliato di monitorare il controllo metabolico attraverso determinazioni regolari della emoglobina glicosilata (vedi anche il punto 4.4.).

Deve essere tenuto in considerazione, in particolare durante la terapia insulinica per via intramuscolare o sottocutanea, che l'assorbimento dell'insulina è soggetto a fattori fisiologici ed esterni (ad esempio, la perfusione tissutale, l'esercizio fisico, la temperatura).
I pazienti devono essere aggiornati sul comportamento da tenere in caso non sia assunto il dosaggio prescritto, sia stata somministrata inavvertitamente una dose di insulina troppo elevata o sia stata omessa un'intera dose di insulina o ancora se essi devono saltare un pasto o se non possono assumere cibo agli intervalli previsti.

Dosi giornaliere e tempi di somministrazione

Non ci sono regole fisse per il dosaggio dell'insulina. Tuttavia, la richiesta giornaliera media di insulina varia spesso tra 0.5 e 1.0 U.I. per Kg di peso corporeo. La richiesta metabolica basale è compresa tra il 40 ed il 60% della richiesta totale quotidiana.
Normalmente Insuman Basal viene iniettata per via sottocutanea 45 - 60 minuti prima di un pasto.

Passaggio a Insuman Basal

Un aggiustamento del dosaggio si rende necessario quando ai pazienti viene variato il tipo di insulina somministrato. Ciò avviene, per esempio, quando si passa da:

- un'insulina animale (specialmente un'insulina bovina) all'insulina umana (a causa della minore affinità dell'insulina umana per gli anticorpi anti-insulina; si pensa pure che l'insulina umana sia assorbita più rapidamente dalla zona di iniezione).
- una preparazione di insulina umana ad un'altra.
- un regime di insulina regolare pura a uno con insulina ritardo.

La necessità di adattare (ad esempio, ridurre) la dose può verificarsi immediatamente dopo la variazione da un tipo di insulina ad un altro. Alternativamente, questa necessità può emergere gradualmente, anche in un periodo di diverse settimane.

Nel passaggio da un'insulina animale ad una umana, la riduzione di dosaggio può essere necessaria in particolare nei pazienti che:

- erano già mantenuti precedentemente in un intervallo glicemico relativamente basso.
- presentano una tendenza all'ipoglicemia.
- hanno richiesto alte dosi di insulina per la presenza di anticorpi anti-insulina.

Un programma di monitoraggio metabolico particolarmente frequente è necessario nel periodo del passaggio da un tipo di insulina ad un altro e nelle prime settimane successive. In pazienti che richiedono alte dosi di insulina per la presenza di anticorpi anti-insulina, occorre considerare la necessità che tale passaggio avvenga sotto il controllo medico in ambiente ospedaliero o in ambiente similare.

Successiva ottimizzazione del dosaggio

Il miglioramento del controllo metabolico può causare una aumentata sensibilità all'insulina, determinando una ridotta richiesta di insulina. L'ottimizzazione del dosaggio può anche essere necessaria, per esempio, se

- varia il peso del paziente.
- varia lo stile di vita del paziente.
- sussistono altre circostanze che possono causare un'aumentata suscettibilità all'ipo- o iperglicemia (vedi punto 4.4).

Il dosaggio può anche essere ottimizzato durante malattie intercorrenti (vedi 4.4).

Somministrazione

Insuman Basal contiene 40 U.I. di insulina per ml di sospensione. **Devono essere utilizzate siringhe apposite per questa concentrazione di insulina (40 U.I. per ml).** Le siringhe non devono contenere altri farmaci o residui (per esempio, tracce di eparina).
Insuman Basal deve essere somministrata per iniezione sottocutanea profonda. In linea generale, Insuman Basal può anche essere somministrata per via intramuscolare.
Dopo iniezione intramuscolare, l'inizio dell'attività è leggermente più rapida e la durata dell'azione è leggermente più breve che dopo iniezione sottocutanea.
Insuman Basal non deve mai essere iniettata per via endovenosa.
L'insulina non è in grado di abbassare significativamente i livelli glicemici se somministrata per via orale.

L'assorbimento dell'insulina e di conseguenza la diminuzione dei livelli ematici di glucosio può variare secondo l'area di iniezione utilizzata (per esempio, la parete addominale rispetto all'area della coscia). Il paziente può quindi variare l'area di iniezione solo dopo aver consultato il medico. **Tuttavia, i siti di iniezione all'interno dell'area di iniezione devono essere ruotati tra un'iniezione e la successiva.**

Miscele di insuline

Insuman Basal può essere miscelata con tutte le insuline umane Hoechst, ma NON con quelle specificatamente destinate all'uso in pompe per insulina. Insuman Basal NON deve anche essere miscelata con insuline di origine animale.

4.3 Controindicazioni

In linea generale, Insuman Basal non deve essere somministrata a pazienti che sono allergici a questa insulina o ad uno degli eccipienti (vedi 6.1). Ci possono, tuttavia, essere casi in cui non è disponibile nessuna altra preparazione insulinica (ovvero meglio tollerata) e dove non è possibile in alcun modo evitare la somministrazione di insulina. In questi casi, la somministrazione di Insuman Basal deve essere continuata solo sotto controllo e, se necessario, con un concomitante trattamento antiallergico.
Quando ad un paziente con allergia ad insulina animale si somministra Insuman Basal, è possibile osservare reazioni crociate immunologiche fra insulina umana ed animale. Inoltre, in casi di allergia ad insulina animale occorre eseguire un test intradermico prima di somministrare Insuman Basal.

L'insulina non deve essere somministrata in caso di ipoglicemia imminente o manifesta.

Uno stretto controllo glicemico con aumentato rischio di ipoglicemia può essere controindicato nei pazienti con significativa stenosi coronarica o dei vasi sanguigni che irrorano il cervello (rischio di complicanze cardiache o cerebrali dell'ipoglicemia) così come nei pazienti con retinopatia proliferativa, specie se non trattata con il laser (rischio di amaurosi conseguente all'ipoglicemia).

Insuman Basal non deve essere somministrata per via endovenosa e non deve essere utilizzata con pompe di infusione o con pompe per insulina esterne o impiantabili.

4.4 Speciali avvertenze e opportune precauzioni d'impiego

Speciali avvertenze

<u>Iperglicemia</u>

Un aumento dei livelli ematici di glucosio, iperglicemia, chetoacidosi così come stati di iperosmolarità possono intervenire, per esempio, se

- le dosi di insulina sono troppo basse rispetto alle quantità di carboidrati assunti con la dieta.
- l'effetto dell'insulina risulta diminuito (per esempio, a causa di una conservazione non corretta).
- l'esercizio fisico è ridotto.
- la sensibilità all'insulina è ridotta a causa di stress emotivi o fisici dovuti, per esempio, ad un trauma, un intervento chirurgico, un'infezione febbrile o altra patologia.
- vengono somministrati contemporaneamente farmaci con effetto iperglicemico.

Segni e sintomi di uno squilibrio metabolico iperglicemico includono sete, poliuria, glicosuria, chetonuria, astenia, disidratazione cutanea, arrossamento del viso, anoressia, ipotensione e tachicardia. In particolare devono essere immediatamente presi in considerazione sintomi quali il vomito, il dolore addominale, la respirazione profonda rapida, sonnolenza e coma, con concomitante chetoacidosi. Un peggioramento del controllo metabolico può essere pericoloso per la vita.
In relazione alla disponibilità di insulina, la chetoacidosi si può manifestare entro ore o giorni. Non appena si manifestano segni e sintomi di un possibile peggioramento del controllo metabolico occorre valutare il glucosio ematico ed i chetoni urinari e, se necessario, deve essere iniziato immediatamente un trattamento.

<u>Ipoglicemia</u>

Si può osservare uno stato di ipoglicemia qualora le dosi di insulina risultassero troppo alte rispetto alla reale necessità.

Segni e sintomi neurologici di ipoglicemia comprendono emicrania, fame insaziabile, nausea, vomito, apatia, sonnolenza, disturbi del sonno, inquietudine, aggressività, difficolta di concentrazione e di reazioni, umore depresso, confusione, difficoltà di parola, afasia, disordini della vista, tremore, paresi, disturbi sensoriali, sensazione di formicolio e di intorpidimento della bocca, vertigini, perdita dell'autocontrollo, debolezza, delirio, convulsioni, sopore, perdita della conoscenza fino ad arrivare al coma, respiro superficiale, bradicardia.

Il quadro clinico di un grave attacco ipoglicemico può assomigliare a quello di un insulto cerebro-vascolare. La maggior parte dei pazienti con un buon controllo glicemico può presentare lievi episodi ipoglicemici senza sperimentare gravi sintomi di neuroglicopenia.
In molti pazienti, i segni e i sintomi neurologici di ipoglicemia sono preceduti da segni di contro-regolazione di tipo adrenergico. In linea generale, più rapido e profondo è l'abbassamento della glicemia, più marcato si presenta il fenomeno della contro-regolazione e della relativa sintomatologia. Questi comprendono sudorazione, cute umida, ansia, tachicardia, ipertensione, palpitazioni, angina pectoris e aritmia cardiaca.

Attacchi ipoglicemici gravi, specialmente se sono ricorrenti, possono determinare un danno neurologico. Episodi ipoglicemici prolungati e gravi possono avere un esito fatale.

I sintomi di allarme dell' ipoglicemia possono essere diversi, meno evidenti o assenti:
- dopo un precedente episodio ipoglicemico.
- pazienti con marcato miglioramento del controllo glicemico, ad esempio con trattamento insulinico intensivo (vedi anche sotto 'Opportune precauzioni d'impiego').
- nei casi in cui l'ipoglicemia si sviluppi gradualmente.
- nei pazienti anziani.
- nel caso di una neuropatia autonomica.
- in pazienti con una lunga storia di diabete.
- in pazienti che soffrono di disturbi psichiatrici.
- in pazienti che ricevono contemporaneamente alcuni altri trattamenti farmacologici (vedi il paragrafo 4.5).

Se si osservano valori di emoglobina glicosilata normali o anche diminuiti occorre pensare che siano avvenuti episodi ricorrenti, non riconosciuti di ipoglicemia, specialmente notturni.

Il rischio di ipoglicemia è elevato
- all'inizio del trattamento insulinico.
- nel passaggio ad un diverso tipo di insulina.
- in pazienti vicini ad un normale controllo glicemico.
- in pazienti con marcate fluttuazioni dei livelli di glucosio ematico.

La probabilità di ipoglicemia è maggiore in pazienti che in passato hanno avuto episodi ipoglicemici severi.

Un grande numero di fattori aumenta la suscettibilità all'ipoglicemia. Questi includono:
- un inappropriato dosaggio insulinico, dosi troppo alte, errori nella somministrazione.
- la mancata cooperazione del paziente (particolarmente negli anziani: incapacità a cooperare);
- pasti omessi, pasti più piccoli dell'usuale, variazioni nella dieta.
- vomito, diarrea.
- consumo di alcool (motivo: riduzione della gluconeogenesi), particolarmente se a digiuno.
- esercizio fisico non abituale, aumentato o prolungato.
- diminuita o ridotta consapevolezza dei sintomi segnali di ipoglicemia.
- migliorata sensibilità all'insulina, per esempio, per superamento dei fattori di stress.
- funzionalità renale variata (ragione: minor richiesta di insulina per un ridotto metabolismo insulinico). Nei pazienti anziani, il progressivo deterioramento della funzionalità renale può determinare una diminuzione della richiesta di insulina.
- severa diminuzione della funzionalità epatica (motivo: riduzione della gluconeogenesi, ridotto metabolismo insulinico con conseguente riduzione della domanda di insulina).
- disordini non compensati del sistema endocrino riguardanti il metabolismo dei carboidrati o della contro-regolazione dell'ipoglicemia (per esempio, nell'ipotiroidismo e nell'insufficienza ipofisaria anteriore o surrenalica).
- co-somministrazione di farmaci ad attività ipoglicemica.
- variazione dell'area di iniezione (motivo: differente assorbimento).

Alcuni fattori possono richiedere un particolare monitoraggio e necessitare di un'ottimizzazione del dosaggio.

L'ipoglicemia può normalmente essere corretta con un'immediata assunzione di carboidrati. Allo scopo di permetterne una pronta correzione, i pazienti devono sempre avere con loro almeno 20 g di glucosio.

Opportune precauzioni d'impiego

Ai pazienti deve essere spiegato come aspirare la dose corretta e miscelare le insuline (se necessario). Devono inoltre essere istruiti sulle norme igieniche e sulle corrette tecniche di iniezione ed infine essere informati dell'importanza di ruotare i siti di iniezione.
Il trattamento insulinico richiede una costante vigilanza per il rischio di iper- e ipoglicemia. I pazienti ed i loro familiari devono sapere come comportarsi in caso di iper- o ipoglicemia anche sospetta e quando occorre avvisare il medico.
Se il controllo glicemico non è ottimale, o se il paziente mostra una tendenza ad episodi iperglicemici o ipoglicemici, è necessario rivedere i siti e le tecniche di iniezione, la manualità e la funzionalità del dispositivo di iniezione, così come la dieta e tutti gli altri fattori che possono determinare iper- o ipoglicemia prima di effettuare variazioni della dose di insulina.

Ipoglicemia

Pazienti per i quali il controllo glicemico si è mostrato decisamente migliorato (ad esempio, dopo terapia insulinica intensiva) possono anche non mostrare alcuni o tutti i sintomi tipici di ipoglicemia. Ciò può avvenire quando si hanno modesti decrementi nei valori di glicemia tali da provocare uno stato ipoglicemico che a sua volta determina solo una debole reazione contro-regolatoria adrenergica. Questi pazienti possono quindi presentare un'ipoglicemia grave con perdita di conoscenza senza che ciò possa essere riconosciuto immediatamente e si abbia modo e tempo per prevenirlo.

Ai pazienti deve essere spiegato come riconoscere i sintomi di allarme e come intervenire. I pazienti con sintomi di allarme adrenergici deboli o assenti devono essere istruiti al fine di riconoscere i sintomi neurologici di ipoglicemia allo stadio iniziale. In molti pazienti che non sono capaci di identificare in modo affidabile i sintomi tipici un incremento dell'autocontrollo glicemico può essere sufficiente a ridurre il rischio di ipoglicemia. In alcuni pazienti, tuttavia, può essere appropriato avere un controllo glicemico meno stretto, e può essere necessario modificare lo stile di vita (ad esempio, evitare situazioni che sono potenzialmente pericolose per loro stessi o per altri).

Retinopatia diabetica

Nei pazienti con retinopatia diabetica si raccomanda di evitare una repentina normalizzazione dei valori metabolici. In tal caso, la retinopatia potrebbe peggiorare temporaneamente. Vedi punto 4.3.

Malattie intercorrenti

Malattie intercorrenti necessitano di un monitoraggio metabolico intensificato. In molti casi i tests delle urine per i chetoni sono indicativi, e spesso è necessario modificare la dose di insulina. La domanda di insulina risulta spesso aumentata. Deve essere mantenuto un apporto di carboidrati anche se i pazienti mangiano poco o non mangiano oppure vomitano etc. L'insulina non deve mai essere completamente sospesa.
I pazienti devono informare i loro medici curanti qualora intervenga un'altra malattia, ed anche altri medici che dovessero avere in cura i pazienti devono essere informati della presenza di diabete e del trattamento corrente.

Viaggi

Prima di iniziare un viaggio occorre chiarire tutte le necessità legate alla terapia diabetica, ad esempio

- approvvigionamento di insulina, capacità di richiedere le preparazioni di insulina nel paese di destinazione, conservazione dell'insulina.
- approvvigionamento dei materiali per effettuare il monitoraggio metabolico e per praticare le iniezioni.
- dosaggio dell'insulina durante il viaggio cambiamento dell'ora secondo le zone geografiche interessate.
- rischi possibili di nuove malattie.

4.5 Interazioni con altri medicinali e interazioni di qualsiasi altro genere

La somministrazione concomitante di alcuni farmaci può aumentare l'effetto ipoglicemizzante e sulla suscettibilità all'ipoglicemia, per cui è necessaria una ottimizzazione del dosaggio Questi farmaci comprendono:
altri farmaci antidiabetici orali (nel diabete di tipo II); ACE inibitori; acido acetilsalicilico e altri salicilati come l'acido para-amminosalicilico (specialmente ad alte dosi; a dosaggi tossici, inoltre, si ha un aumento del glucosio ematico); amfetamine; antibiotici sulfamidici; cibenzoline; ciclofosfamide; disopiramide; fenfluramina; fenossibenzamina; fentolamina; fibrati; fluoxetina; guanetidina; ifosfamide; MAO inibitori; pentossifillina; perexilina; propoxifene; somatostatina e analoghi della somatostatina; steroidi anabolizzanti ed ormoni sessuali maschili; tetracicline; tritoqualina; trofosfamide.

Altri farmaci possono ridurre l'effetto ipoglicemizzante e aumentare la tendenza all'iperglicemia. L'ottimizzazione del dosaggio insulinico può divenire necessario anche in tali casi. Questi farmaci comprendono:
acido nicotinico in alte dosi; ACTH (corticotropina); barbiturici; corticosteroidi; danazolo; diazossido; diuretici; doxazosina; eparina; epinefrina (adrenalina), salbutamolo, terbutalina e altri agenti simpatico-mimetici; estrogeni e progestinici; fenitoina; fenotiazina; glucagone; isoniazide; lassativi compresa la fenolftaleina dopo uso prolungato (a causa di un decremento dei livelli sierici di potassio); ormoni tiroidei; prazosin; somatotropina.

Clonidina, reserpina e sali di litio possono potenziare o ridurre gli effetti del controllo del glucosio ematico da parte dell'insulina. La pentamidina può causare ipoglicemia, a volte seguita da iperglicemia.

I beta-bloccanti diminuiscono la tolleranza al glucosio e, in pazienti con diabete mellito, ciò può causare un'alterazione del controllo metabolico. Inoltre i beta-bloccanti aumentano la tendenza all'ipoglicemia (motivo: alterazione della contro-regolazione).

Sotto l'effetto di farmaci simpaticolitici come beta-bloccanti, clonidina, guanitidina e reserpina, i segni di contro-regolazione adrenergica possono essere ridotti o assenti.

L'alcool può provocare un incremento dei livelli di glicemia. Una grande quantità di alcool può ridurre la gluconeogenesi e quindi aumentare il rischio di ipoglicemia. Deve essere preso in considerazione il contenuto in carboidrati di una bevanda alcolica.

4.6 Uso durante la gravidanza e l'allattamento

Gravidanza

Se non trattato durante la gravidanza, il diabete mellito costituisce un rischio durante lo sviluppo intrauterino. La terapia diabetica deve quindi essere continuata durante la gravidanza.

L'insulina non attraversa la barriera placentare. Sia l'ipoglicemia sia l'iperglicemia aumentano il rischio di malformazioni fetali e della morte intra-uterina. L'iperglicemia aumenta il rischio di macrosomia (quest'ultima porta ad un incremento del rischio di parto distocico). Occorre quindi prestare molta attenzione al controllo glicemico e al monitoraggio metabolico durante la gravidanza e le pazienti devono informare i loro medici se pensano di iniziare una gravidanza o sono già in gravidanza.

Le quantità di insulina richieste variano durante la gravidanza e necessariamente dovrà essere ottimizzato il dosaggio. La quantità necessaria diminuisce nel primo trimestre di gravidanza e aumenta nell'ultimo periodo (generalmente a partire dal secondo trimestre). Immediatamente dopo il parto, la quantità di insulina necessaria diminuisce rapidamente (aumenta il rischio di ipoglicemia).

Non si ha esperienza con l'uso di Insuman Basal in gravidanza.

Allattamento

Non ci sono controindicazioni all'uso di Insuman Basal durante l'allattamento. Le donne che allattano possono richiedere un aggiustamento del dosaggio insulinico e della dieta.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare e sull'uso di macchine

La capacità del paziente di concentrarsi e reagire può mutare a causa di ipoglicemia o iperglicemia o anche, per esempio, per una diminuzione della vista (vedi il paragrafo 4.8). Ciò può essere un rischio in situazioni dove queste caratteristiche sono di particolare importanza (ad esempio, guidando un'auto o lavorando con delle macchine).

4.8 Effetti indesiderati

Ipoglicemia

L'ipoglicemia può essere causata da una dose di insulina maggiore di quella richiesta. Vedere anche paragrafo 4.4.

Occhi

Una variazione marcata del controllo glicemico può causare un peggioramento temporaneo della vista (motivo: temporanea alterazione nella imbibizione e quindi nell'indice di rifrazione del cristallino, dovuta ai valori di glucosio ematico).
Una repentina normalizzazione della glicemia può causare un peggioramento temporaneo della retinopatia. Nei pazienti con retinopatia proliferativa, in particolare se non trattati con laser, attacchi ipoglicemici gravi possono causare amaurosi.

Lipoipertrofia, lipoatrofia

La lipoipertrofia può presentarsi nella zona di inoculo come effetto lipogenico locale dell'insulina; la lipoatrofia può essere il risultato di reazioni infiammatorie croniche locali. In entrambi i casi, l'assorbimento locale di insulina può essere diminuito. La rotazione continua del sito di iniezione all'interno di una determinata area può contribuire a ridurre o ad abolire queste reazioni.

Reazioni di ipersensibilità

Si può verificare l'arrossamento non specifico e transitorio nel sito di iniezione. In rari casi, le reazioni di ipersensibilità locali di tipo immediato o ritardato (ad esempio reazioni di Arthus) possono essere dovute all'insulina o agli altri eccipienti. Esse possono manifestarsi come prurito locale, papule, eritema, indurimento o un insolito intenso dolore nel sito di inoculazione, ma anche come noduli cutanei o sottocutanei. Tali reazioni di ipersensibilità possono anche diffondersi nell'area circostante il sito di iniezione.
Reazioni di ipersensibilità generalizzate di tipo immediato all'insulina o a qualsiasi altro eccipiente sono molto rare. Possono essere accompagnate, per esempio, da reazioni epidermiche sistemiche, angioedema, broncospasmo, ipotensione e shock con pericolo per la vita. Se tali reazioni avvenissero, è necessario cambiare la preparazione insulinica o attuare una desensibilizzazione (vedi punto 4.3).

Altre reazioni

La somministrazione di insulina può determinare la formazione di anticorpi anti-insulina. In rari casi la presenza di tali anticorpi può richiedere un aggiustamento del dosaggio al fine di correggere una tendenza all'iperglicemia o all'ipoglicemia.
L'insulina può causare una ritenzione di sodio ed edema, particolarmente se è stato migliorato un precedente cattivo controllo metabolico con una terapia insulinica intensiva.
Come conseguenza di una ipoglicemia acuta di grado relativamente elevato (ad esempio nel trattamento di chetoacidosi o di una condizione di iperglicemia-iperosmolare) si possono manifestare ipokaliemia (con possibili complicazioni cardiache) o edema cerebrale.

4.9 Sovradosaggio

Sintomi

Un sovradosaggio di insulina può determinare una grave e talvolta persistente e pericolosa ipoglicemia.

Misure

Se il paziente è conscio deve immediatamente assumere da 10 a 20 g di glucosio (o una quantità equivalente di un altro zucchero) e ripeterlo se necessario circa ogni 20 minuti. Inoltre, devono essere somministrati carboidrati ad azione prolungata.
Se il paziente non è cosciente, occorre somministrare per via intramuscolare 1 mg di glucagone. Non vi è un rischio rilevante confrontato con il beneficio previsto nell'iniettare il glucagone anche nel caso in cui l'ipoglicemia non sia certa. Tale trattamento non può essere tuttavia praticato dopo un elevato consumo di alcool (in tal caso il glucagone non può esercitare un effetto adeguato).
Come alternativa al glucagone o se l'iniezione di glucagone non è sufficiente a ristabilire immediatamente il controllo metabolico, agli adulti possono essere somministrati per via endovenosa da 20 a 30 ml di una soluzione di glucosio al 30 - 50% e questa dose può essere ripetuta quando necessario. Nei bambini la dose è ridotta in funzione del peso corporeo.

Se l'ipoglicemia è grave o di lunga durata è normalmente necessario che l'iniezione di glucagone e/o di glucosio sia seguita da un'infusione di una soluzione di glucosio a più bassa concentrazione (mentre simultaneamente si monitora il valore della glicemia) per prevenire il ripetersi della ipoglicemia. Inoltre, può essere ripetuta la somministrazione di glucagone (i.m. o s.c.). Nei bambini, a causa del possibile rischio di danno da iperglicemia, il glucosio deve essere somministrato con estrema cautela e nel contempo devono essere monitorati i livelli di glucosio ematico.
Una volta che il paziente ha ripreso conoscenza, devono essere somministrati oralmente i carboidrati a lunga azione al fine di prevenire una ipoglicemia.

E' necessario un attento monitoraggio fino a quando non si è stabilito che il paziente è fuori pericolo. Occorre ricordare che l'ipoglicemia può ripresentarsi dopo un iniziale recupero e che i sintomi soggettivi tipici di una seconda crisi ipoglicemica possono essere diversi, deboli o assenti. L'ospedalizzazione può essere necessaria in alcune circostanze, anche come misura precauzionale. Può anche essere necessario un monitoraggio e un trattamento in terapia intensiva.

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Agente antidiabetico. Codice ATC: A10AC01 Insulina umana, ad azione intermedia.

Meccanismo d'azione

Insulina
- riduce i livelli di glucosio ematico e determina effetti anabolici mentre riduce gli effetti catabolici.
- aumenta il trasporto di glucosio all'interno delle cellule così come la formazione di glicogeno nei muscoli e nel fegato e migliora l'utilizzazione del piruvato. Inibisce la glicogenolisi e la gluconeogenesi.
- incrementa la lipogenesi nel fegato e nel tessuto adiposo e inibisce la lipolisi.
- promuove il richiamo intracellulare di aminoacidi e promuove la sintesi proteica.
- aumenta il richiamo di potassio a livello intracellulare.

Caratteristiche farmacodinamiche

Insuman Basal (sospensione di insulina isofano) è un'insulina con inizio di attività graduale e lunga durata d'azione. Dopo somministrazione sottocutanea l'inizio dell'attività si manifesta in circa 60 minuti; la fase di massima attività è compresa tra 3 e 4 ore dopo l'iniezione, con una durata di azione tra 11 e 20 ore.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Nei soggetti sani, l'emivita sierica dell'insulina è di circa 4 -6 minuti. Essa risulta più prolungata nei pazienti con grave insufficienza renale. Tuttavia va sottolineato che la farmacocinetica dell'insulina non riflette la sua azione metabolica.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

La tossicità acuta è stata studiata nei ratti dopo somministrazione sottocutanea. Non è stato rilevato alcun evidente effetto tossico. Studi sugli effetti farmacodinamici dopo somministrazione sottocutanea nel coniglio e nel cane hanno evidenziato le reazioni ipoglicemiche attese.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Protamina solfato, m-cresolo, fenolo, cloruro di zinco, sodio diidrogeno fosfato biidrato, glicerolo, sodio idrossido, acido cloridrico, acqua per preparazioni iniettabili.

6.2 Incompatibilità

Come tutte le preparazioni di insulina Insuman Basal non deve essere miscelata con soluzioni contenenti agenti riducenti come tioli e solfiti. Occorre inoltre ricordare che i cristalli di protamina insulina precipitano in un range di pH acido.
Per quanto riguarda la miscelabilità e l'incompatibilità con altre insuline vedere il punto 4.2.
Occorre fare attenzione che alcool o altri disinfettanti non siano presenti nelle sospensioni di insulina.

6.3 Periodo di stabilità

A patto che le condizioni di conservazione per lunghi periodi descritte al punto 6.4 siano rispettate, il prodotto in confezionamento integro ha una validità di 2 anni. La data di scadenza è riportata sulla scatola e sulla etichetta della fiala.
Una volta aperta, la fiala può essere utilizzata fino a 4 settimane a patto che le condizioni di conservazione indicate al punto 6.4 siano rispettate.
Occorre ricordare che la data della prima utilizzazione della fiala dovrebbe essere annotata sull'etichetta.

6.4 Speciali precauzioni per la conservazione

Condizioni di conservazione a lungo termine: Insuman Basal deve essere mantenuta al riparo dalla luce diretta a una temperatura temperature compresa fra +2°C e +8°C (ad esempio nel frigorifero). Insuman Basal non deve essere congelata; occorre assicurarsi che il contenitore non sia in contatto direttamente con il compartimento congelatore o con pacchi congelati
Condizioni di conservazione durante l'uso: Una volta usata la fiala può essere conservata a temperatura fino a + 25°C, ma lontano da una fonte di calore o luce diretta.

6.5 Natura e contenuto della confezione

Una fiala da 10 ml (incolore con vetro di tipo I) con una capsula in alluminio ghierata con inserita una guarnizione (gomma clorobutilica di tipo I grigia) e con un cappuccio a strappo (polipropilene). Contenuto: 10 ml di sospensione corrispondenti a 400 U.I. di insulina
Sono disponibili confezioni da 1 e da 5 fiale.

6.6 Istruzioni per l'impiego/la manipolazione e per l'eliminazione del medicinale inutilizzato o degli scarti del suddetto medicinale (se necessario)

Prima di aspirare l'insulina dalla fiala la prima volta, togliere la capsula di protezione in plastica. Immediatamente prima di aspirare dalla fiala con la siringa, l'insulina deve essere risospesa. Per effettuare questa manovra occorre ruotare la fiala ponendola in diagonale fra il palmo delle mani. Non agitare la fiala vigorosamente poiché ciò può determinare delle variazioni nella sospensione (può portare ad un aspetto brinato; vedi oltre) e provocare la formazione di schiuma. La schiuma può interferire con la corretta misurazione della dose.

Dopo aver risospeso, il liquido deve apparire uniformemente lattiginoso. Insuman Basal non può essere utilizzata se questa manovra non ha esito positivo, per esempio se la sospensione rimane limpida, o se si formano piccoli grumi, particelle o fiocchi nell'insulina o bastoncini sulla parete o sul fondo della fiala. Queste situazioni danno talvolta alla fiala una apparenza brinata.
In questi casi, deve essere utilizzata una nuova fiala il cui contenuto abbia un aspetto uniforme ed il paziente deve informare il medico o il farmacista. E' necessario cambiare fiala e informare il medico e il farmacista se il fabbisogno di insulina cambia sostanzialmente.

Miscele di insulina

Se devono essere aspirate due differenti insuline in una singola siringa, si raccomanda di aspirare prima l'insulina ad azione pronta per prevenire la contaminazione della fiala con la preparazione ritardo. E' opportuno iniettare immediatamente dopo la miscelazione.
Non devono essere mescolate insuline con differenti concentrazioni (ad esempio, 100 U.I. per ml e 40 U.I. per ml).

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Hoechst AG, D-65926 Frankfurt am Main, Germania

8. NUMERO DI ISCRIZIONE NEL REGISTRO COMUNITARIO DEI MEDICINALI

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/DEL RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Insuman Comb 15 100 U.I./ml in fiale

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Insuman Comb 15 è una sospensione bifasica di insulina isofano con 15% di insulina regolare ed 85% di insulina isofano. Ogni ml di Insuman Comb 15 contiene 100 U.I. di insulina umana. Ogni fiala contiene 5 ml, equivalenti a 500 U.I. di insulina.
Ogni U.I. (Unità Internazionale) corrisponde a 0,035 mg di insulina umana anidra.
L'insulina umana contenuta in Insuman Comb 15 è prodotta con DNA ricombinante utilizzando ceppi di *Escherichia coli* K 12.

3. FORMA FARMACEUTICA

Sospensione iniettabile in fiale. Per somministrazione sottocutanea o intramuscolare.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Terapia del diabete mellito quando sia necessario un apporto insulinico.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Generalità

Il trattamento con Insuman Comb 15 deve essere iniziato e controllato da un medico.

I livelli ematici di glucosio attesi, le preparazioni di insulina da utilizzare ed il dosaggio di insulina (dosi e tempi di somministrazione) devono essere determinati individualmente e modificati secondo la dieta, l'attività fisica e lo stile di vita del singolo paziente.
Il rischio di ipoglicemia deve essere tenuto in considerazione qualora sia necessario mantenere normali livelli di glucosio ematico. La terapia insulinica necessita generalmente di un'appropriata educazione del paziente e di un auto-monitoraggio. E' necessario stabilire se e come il paziente sia in grado di gestire il proprio trattamento insulinico e di monitorare il controllo metabolico.

Le dosi individuali di insulina dipendono dalle determinazioni della glicemia come pure dall'attività fisica del paziente e dall' apporto di carboidrati.
Il medico curante deve istruire il paziente circa la frequenza ed i tempi delle misurazioni della glicemia, e sulla necessità e le modalità delle eventuali misurazioni della glicosuria e dei corpi chetonici urinari. Viene pure consigliato di monitorare il controllo metabolico attraverso determinazioni regolari della emoglobina glicosilata (vedi anche il punto 4.4.).

Deve essere tenuto in considerazione, in particolare durante la terapia insulinica per via intramuscolare o sottocutanea, che l'assorbimento dell'insulina è soggetto a fattori fisiologici ed esterni (ad esempio, la perfusione tissutale, l'esercizio fisico, la temperatura).
I pazienti devono essere aggiornati sul comportamento da tenere in caso non sia assunto il dosaggio prescritto, sia stata somministrata inavvertitamente una dose di insulina troppo elevata o sia stata omessa un'intera dose di insulina o ancora se essi devono saltare un pasto o se non possono assumere cibo agli intervalli previsti.

Dosi giornaliere e tempi di somministrazione

Non ci sono regole fisse per il dosaggio dell'insulina. Tuttavia, la richiesta giornaliera media di insulina varia spesso tra 0.5 e 1.0 U.I. per Kg di peso corporeo. La richiesta metabolica basale è compresa tra il 40 ed il 60% della richiesta totale quotidiana.
Normalmente Insuman Comb 15 viene iniettata per via sottocutanea 30 - 45 minuti prima di un pasto.

Passaggio a Insuman Comb 15

Un aggiustamento del dosaggio si rende necessario quando ai pazienti viene variato il tipo di insulina somministrato. Ciò avviene, per esempio, quando si passa da:
- un'insulina animale (specialmente un'insulina bovina) all'insulina umana (a causa della minore affinità dell'insulina umana per gli anticorpi anti-insulina; si pensa pure che l'insulina umana sia assorbita più rapidamente dalla zona di iniezione).
- una preparazione di insulina umana ad un'altra.
- un regime di insulina regolare pura a uno con insulina ritardo.

La necessità di adattare (ad esempio, ridurre) la dose può verificarsi immediatamente dopo la variazione da un tipo di insulina ad un altro. Alternativamente, questa necessità può emergere gradualmente, anche in un periodo di diverse settimane.

Nel passaggio da un'insulina animale ad una umana, la riduzione di dosaggio può essere necessaria in particolare nei pazienti che:
- erano già mantenuti precedentemente in un intervallo glicemico relativamente basso.
- presentano una tendenza all'ipoglicemia.
- hanno richiesto alte dosi di insulina per la presenza di anticorpi anti-insulina.

Un programma di monitoraggio metabolico particolarmente frequente è necessario nel periodo del passaggio da un tipo di insulina ad un altro e nelle prime settimane successive. In pazienti che richiedono alte dosi di insulina per la presenza di anticorpi anti-insulina, occorre considerare la necessità che tale passaggio avvenga sotto il controllo medico in ambiente ospedaliero o in ambiente similare.

Successiva ottimizzazione del dosaggio

Il miglioramento del controllo metabolico può causare una aumentata sensibilità all'insulina, determinando una ridotta richiesta di insulina. L'ottimizzazione del dosaggio può anche essere necessaria, per esempio, se
- varia il peso del paziente.
- varia lo stile di vita del paziente.
- sussistono altre circostanze che possono causare un'aumentata suscettibilità all'ipo- o iperglicemia (vedi punto 4.4).

Il dosaggio può anche essere ottimizzato durante malattie intercorrenti (vedi 4.4).

Somministrazione

Insuman Comb 15 contiene 100 U.I. di insulina per ml di sospensione. **Devono essere utilizzate siringhe apposite per questa concentrazione di insulina (100 U.I. per ml).** Le siringhe non devono contenere altri farmaci o residui (per esempio, tracce di eparina).
Insuman Comb 15 deve essere somministrata per iniezione sottocutanea profonda. In linea generale, Insuman Comb 15 può anche essere somministrata per via intramuscolare.
Dopo iniezione intramuscolare, l'inizio dell'attività è leggermente più rapida e la durata dell'azione è leggermente più breve che dopo iniezione sottocutanea.
Insuman Comb 15 non deve mai essere iniettata per via endovenosa.
L'insulina non è in grado di abbassare significativamente i livelli glicemici se somministrata per via orale.

L'assorbimento dell'insulina e di conseguenza la diminuzione dei livelli ematici di glucosio può variare secondo l'area di iniezione utilizzata (per esempio, la parete addominale rispetto all'area della coscia). Il paziente può quindi variare l'area di iniezione solo dopo aver consultato il medico. **Tuttavia, i siti di iniezione all'interno dell'area di iniezione devono essere ruotati tra un'iniezione e la successiva.**

Miscele di insuline

Insuman Comb 15 può essere miscelata con tutte le insuline umane Hoechst, ma NON con quelle specificatamente destinate all'uso in pompe per insulina. Insuman Comb 15 NON deve anche essere miscelata con insuline di origine animale.

4.3 Controindicazioni

In linea generale, Insuman Comb 15 non deve essere somministrata a pazienti che sono allergici a questa insulina o ad uno degli eccipienti (vedi 6.1). Ci possono, tuttavia, essere casi in cui non è disponibile nessuna altra preparazione insulinica (ovvero meglio tollerata) e dove non è possibile in alcun modo evitare la somministrazione di insulina. In questi casi, la somministrazione di Insuman Comb 15 deve essere continuata solo sotto controllo e, se necessario, con un concomitante trattamento antiallergico.
Quando ad un paziente con allergia ad insulina animale si somministra Insuman Comb 15, è possibile osservare reazioni crociate immunologiche fra insulina umana ed animale. Inoltre, in casi di allergia ad insulina animale occorre eseguire un test intradermico prima di somministrare Insuman Comb 15.

L'insulina non deve essere somministrata in caso di ipoglicemia imminente o manifesta.

Uno stretto controllo glicemico con aumentato rischio di ipoglicemia può essere controindicato nei pazienti con significativa stenosi coronarica o dei vasi sanguigni che irrorano il cervello (rischio di complicanze cardiache o cerebrali dell'ipoglicemia) così come nei pazienti con retinopatia proliferativa, specie se non trattata con il laser (rischio di amaurosi conseguente all'ipoglicemia).

Insuman Comb 15 non deve essere somministrata per via endovenosa e non deve essere utilizzata con pompe di infusione o con pompe per insulina esterne o impiantabili.

4.4 Speciali avvertenze e opportune precauzioni d'impiego

Speciali avvertenze

Iperglicemia

Un aumento dei livelli ematici di glucosio, iperglicemia, chetoacidosi così come stati di iperosmolarità possono intervenire, per esempio, se
- le dosi di insulina sono troppo basse rispetto alle quantità di carboidrati assunti con la dieta.
- l'effetto dell'insulina risulta diminuito (per esempio, a causa di una conservazione non corretta).
- l'esercizio fisico è ridotto.
- la sensibilità all'insulina è ridotta a causa di stress emotivi o fisici dovuti, per esempio, ad un trauma, un intervento chirurgico, un'infezione febbrile o altra patologia.
- vengono somministrati contemporaneamente farmaci con effetto iperglicemico.

Segni e sintomi di uno squilibrio metabolico iperglicemico includono sete, poliuria, glicosuria, chetonuria, astenia, disidratazione cutanea, arrossamento del viso, anoressia, ipotensione e tachicardia. In particolare devono essere immediatamente presi in considerazione sintomi quali il vomito, il dolore addominale, la respirazione profonda rapida, sonnolenza e coma, con concomitante chetoacidosi. Un peggioramento del controllo metabolico può essere pericoloso per la vita.
In relazione alla disponibilità di insulina, la chetoacidosi si può manifestare entro ore o giorni. Non appena si manifestano segni e sintomi di un possibile peggioramento del controllo metabolico occorre valutare il glucosio ematico ed i chetoni urinari e, se necessario, deve essere iniziato immediatamente un trattamento.

Ipoglicemia

Si può osservare uno stato di ipoglicemia qualora le dosi di insulina risultassero troppo alte rispetto alla reale necessità.

Segni e sintomi neurologici di ipoglicemia comprendono emicrania, fame insaziabile, nausea, vomito, apatia, sonnolenza, disturbi del sonno, inquietudine, aggressività, difficoltà di concentrazione e di reazioni, umore depresso, confusione, difficoltà di parola, afasia, disordini della vista, tremore, paresi, disturbi sensoriali, sensazione di formicolio e di intorpidimento della bocca, vertigini, perdita dell'autocontrollo, debolezza, delirio, convulsioni, sopore, perdita della conoscenza fino ad arrivare al coma, respiro superficiale, bradicardia.

Il quadro clinico di un grave attacco ipoglicemico può assomigliare a quello di un'insulto cerebrovascolare. La maggior parte dei pazienti con un buon controllo glicemico può presentare lievi episodi ipoglicemici senza sperimentare gravi sintomi di neuroglicopenia.
In molti pazienti, i segni e i sintomi neurologici di ipoglicemia sono preceduti da segni di contro-regolazione di tipo adrenergico. In linea generale, più rapido e profondo è l'abbassamento della glicemia, più marcato si presenta il fenomeno della contro-regolazione e della relativa sintomatologia. Questi comprendono sudorazione, cute umida, ansia, tachicardia, ipertensione, palpitazioni, angina pectoris e aritmia cardiaca.

Attacchi ipoglicemici gravi, specialmente se sono ricorrenti, possono determinare un danno neurologico. Episodi ipoglicemici prolungati e gravi possono avere un esito fatale.

I sintomi di allarme dell' ipoglicemia possono essere diversi, meno evidenti o assenti:
- dopo un precedente episodio ipoglicemico.
- pazienti con marcato miglioramento del controllo glicemico, ad esempio con trattamento insulinico intensivo (vedi anche sotto 'Opportune precauzioni d'impiego').
- nei casi in cui l'ipoglicemia si sviluppi gradualmente.
- nei pazienti anziani.
- nel caso di una neuropatia autonomica.
- in pazienti con una lunga storia di diabete.
- in pazienti che soffrono di disturbi psichiatrici.
- in pazienti che ricevono contemporaneamente alcuni altri trattamenti farmacologici (vedi il paragrafo 4.5).

Se si osservano valori di emoglobina glicosilata normali o anche diminuiti occorre pensare che siano avvenuti episodi ricorrenti, non riconosciuti di ipoglicemia, specialmente notturni.

Il rischio di ipoglicemia è elevato
- all'inizio del trattamento insulinico.
- nel passaggio ad un diverso tipo di insulina.
- in pazienti vicini ad un normale controllo glicemico.
- in pazienti con marcate fluttuazioni dei livelli di glucosio ematico.

La probabilità di ipoglicemia è maggiore in pazienti che in passato hanno avuto episodi ipoglicemici severi.

Un grande numero di fattori aumenta la suscettibilità all'ipoglicemia. Questi includono:
- un inappropriato dosaggio insulinico, dosi troppo alte, errori nella somministrazione
- la mancata cooperazione del paziente (particolarmente negli anziani: incapacità a cooperare).
- pasti omessi, pasti più piccoli dell'usuale, variazioni nella dieta.
- vomito, diarrea.
- consumo di alcool (motivo: riduzione della gluconeogenesi), particolarmente se a digiuno
- esercizio fisico non abituale, aumentato o prolungato.
- diminuita o ridotta consapevolezza dei sintomi segnali di ipoglicemia.
- migliorata sensibilità all'insulina, per esempio, per superamento dei fattori di stress
- funzionalità renale variata (ragione: minor richiesta di insulina per un ridotto metabolismo insulinico). Nei pazienti anziani, il progressivo deterioramento della funzionalità renale può determinare una diminuzione della richiesta di insulina.
- severa diminuzione della funzionalità epatica (motivo: riduzione della gluconeogenesi, ridotto metabolismo insulinico con conseguente riduzione della domanda di insulina)
- disordini non compensati del sistema endocrino riguardanti il metabolismo dei carboidrati o della contro-regolazione dell'ipoglicemia (per esempio, nell'ipotiroidismo e nell'insufficienza ipofisaria anteriore o surrenalica).
- co-somministrazione di farmaci ad attività ipoglicemica.
- variazione dell'area di iniezione (motivo: differente assorbimento).

Alcuni fattori possono richiedere un particolare monitoraggio e necessitare di un'ottimizzazione del dosaggio.

L'ipoglicemia può normalmente essere corretta con un'immediata assunzione di carboidrati. Allo scopo di permetterne una pronta correzione, i pazienti devono sempre avere con loro almeno 20 g di glucosio.

Opportune precauzioni d'impiego

Ai pazienti deve essere spiegato come aspirare la dose corretta e miscelare le insuline (se necessario). Devono inoltre essere istruiti sulle norme igieniche e sulle corrette tecniche di iniezione ed infine essere informati dell'importanza di ruotare i siti di iniezione.
Il trattamento insulinico richiede una costante vigilanza per il rischio di iper- e ipoglicemia. I pazienti ed i loro familiari devono sapere come comportarsi in caso di iper- o ipoglicemia anche sospetta e quando occorre avvisare il medico.
Se il controllo glicemico non è ottimale, o se il paziente mostra una tendenza ad episodi iperglicemici o ipoglicemici, è necessario rivedere i siti e le tecniche di iniezione, la manualità e la funzionalità del dispositivo di iniezione, così come la dieta e tutti gli altri fattori che possono determinare iper- o ipoglicemia prima di effettuare variazioni della dose di insulina.

Ipoglicemia

Pazienti per i quali il controllo glicemico si è mostrato decisamente migliorato (ad esempio, dopo terapia insulinica intensiva) possono anche non mostrare alcuni o tutti i sintomi tipici di ipoglicemia. Ciò può avvenire quando si hanno modesti decrementi nei valori di glicemia tali da provocare uno stato ipoglicemico che a sua volta determina solo una debole reazione contro-regolatoria adrenergica. Questi pazienti possono quindi presentare un'ipoglicemia grave con perdita di conoscenza senza che ciò possa essere riconosciuto immediatamente e si abbia modo e tempo per prevenirlo.

Ai pazienti deve essere spiegato come riconoscere i sintomi di allarme e come intervenire. I pazienti con sintomi di allarme adrenergici deboli o assenti devono essere istruiti al fine di riconoscere i sintomi neurologici di ipoglicemia allo stadio iniziale. In molti pazienti che non sono capaci di identificare in modo affidabile i sintomi tipici un incremento dell'autocontrollo glicemico può essere sufficiente a ridurre il rischio di ipoglicemia. In alcuni pazienti, tuttavia, può essere appropriato avere un controllo glicemico meno stretto, e può essere necessario modificare lo stile di vita (ad esempio, evitare situazioni che sono potenzialmente pericolose per loro stessi o per altri).

Retinopatia diabetica

Nei pazienti con retinopatia diabetica si raccomanda di evitare una repentina normalizzazione dei valori metabolici. In tal caso, la retinopatia potrebbe peggiorare temporaneamente. Vedi punto 4.3.

Malattie intercorrenti

Malattie intercorrenti necessitano di un monitoraggio metabolico intensificato. In molti casi i tests delle urine per i chetoni sono indicativi, e spesso è necessario modificare la dose di insulina. La domanda di insulina risulta spesso aumentata. Deve essere mantenuto un apporto di carboidrati anche se i pazienti mangiano poco o non mangiano oppure vomitano etc. L'insulina non deve mai essere completamente sospesa.
I pazienti devono informare i loro medici curanti qualora intervenga un'altra malattia, ed anche altri medici che dovessero avere in cura i pazienti devono essere informati della presenza di diabete e del trattamento corrente.

Viaggi

Prima di iniziare un viaggio occorre chiarire tutte le necessità legate alla terapia diabetica, ad esempio

- approvvigionamento di insulina, capacità di richiedere le preparazioni di insulina nel paese di destinazione, conservazione dell'insulina.
- approvvigionamento dei materiali per effettuare il monitoraggio metabolico e per praticare le iniezioni.
- dosaggio dell'insulina durante il viaggio, cambiamento dell'ora secondo le zone geografiche interessate.
- rischi possibili di nuove malattie.

4.5 Interazioni con altri medicinali e interazioni di qualsiasi altro genere

La somministrazione concomitante di alcuni farmaci può aumentare l'effetto ipoglicemizzante e sulla suscettibilità all'ipoglicemia, per cui è necessaria una ottimizzazione del dosaggio. Questi farmaci comprendono:
altri farmaci antidiabetici orali (nel diabete di tipo II); ACE inibitori; acido acetilsalicilico e altri salicilati come l'acido para-amminosalicilico (specialmente ad alte dosi; a dosaggi tossici, inoltre, si ha un aumento del glucosio ematico); amfetamine; antibiotici sulfamidici; cibenzoline; ciclofosfamide; disopiramide; fenfluramina; fenossibenzamina; fentolamina; fibrati; fluoxetina; guanetidina; ifosfamide; MAO inibitori; pentossifillina; perexilina; propoxifene; somatostatina e analoghi della somatostatina; steroidi anabolizzanti ed ormoni sessuali maschili; tetracicline; tritoqualina; trofosfamide.

Altri farmaci possono ridurre l'effetto ipoglicemizzante e aumentare la tendenza all'iperglicemia. L'ottimizzazione del dosaggio insulinico può divenire necessario anche in tali casi. Questi farmaci comprendono:
acido nicotinico in alte dosi; ACTH (corticotropina); barbiturici; corticosteroidi; danazolo; diazossido; diuretici; doxazosina; eparina; epinefrina (adrenalina), salbutamolo, terbutalina e altri agenti simpatico-mimetici; estrogeni e progestinici; fenitoina; fenotiazina; glucagone; isoniazide; lassativi compresa la fenolftaleina dopo uso prolungato (a causa di un decremento dei livelli sierici di potassio); ormoni tiroidei; prazosin; somatotropina.

Clonidina, reserpina e sali di litio possono potenziare o ridurre gli effetti del controllo del glucosio ematico da parte dell'insulina. La pentamidina può causare ipoglicemia, a volte seguita da iperglicemia.

I beta-bloccanti diminuiscono la tolleranza al glucosio e, in pazienti con diabete mellito, ciò può causare un'alterazione del controllo metabolico. Inoltre i beta-bloccanti aumentano la tendenza all'ipoglicemia (motivo: alterazione della contro-regolazione).

Sotto l'effetto di farmaci simpaticolitici come beta-bloccanti, clonidina, guanitidina e reserpina, i segni di contro-regolazione adrenergica possono essere ridotti o assenti.

L'alcool può provocare un incremento dei livelli di glicemia. Una grande quantità di alcool può ridurre la gluconeogenesi e quindi aumentare il rischio di ipoglicemia. Deve essere preso in considerazione il contenuto in carboidrati di una bevanda alcolica.

4.6 Uso durante la gravidanza e l'allattamento

Gravidanza

Se non trattato durante la gravidanza, il diabete mellito costituisce un rischio durante lo sviluppo intrauterino. La terapia diabetica deve quindi essere continuata durante la gravidanza.

L'insulina non attraversa la barriera placentare. Sia l'ipoglicemia sia l'iperglicemia aumentano il rischio di malformazioni fetali e della morte intra-uterina. L'iperglicemia aumenta il rischio di macrosomia (quest'ultima porta ad un incremento del rischio di parto distocico). Occorre quindi prestare molta attenzione al controllo glicemico e al monitoraggio metabolico durante la gravidanza e le pazienti devono informare i loro medici se pensano di iniziare una gravidanza o sono già in gravidanza.

Le quantità di insulina richieste variano durante la gravidanza e necessariamente dovrà essere ottimizzato il dosaggio. La quantità necessaria diminuisce nel primo trimestre di gravidanza e aumenta nell'ultimo periodo (generalmente a partire dal secondo trimestre). Immediatamente dopo il parto, la quantità di insulina necessaria diminuisce rapidamente (aumenta il rischio di ipoglicemia).

Non si ha esperienza con l'uso di Insuman Comb 15 in gravidanza.

Allattamento

Non ci sono controindicazioni all'uso di Insuman Comb 15 durante l'allattamento. Le donne che allattano possono richiedere un aggiustamento del dosaggio insulinico e della dieta.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare e sull'uso di macchine

La capacità del paziente di concentrarsi e reagire può mutare a causa di ipoglicemia o iperglicemia o anche, per esempio, per una diminuzione della vista (vedi il paragrafo 4.8). Ciò può essere un rischio in situazioni dove queste caratteristiche sono di particolare importanza (ad esempio, guidando un'auto o lavorando con delle macchine).

4.8 Effetti indesiderati

Ipoglicemia

L'ipoglicemia può essere causata da una dose di insulina maggiore di quella richiesta. Vedere anche paragrafo 4.4.

Occhi

Una variazione marcata del controllo glicemico può causare un peggioramento temporaneo della vista (motivo: temporanea alterazione nella imbibizione e quindi nell'indice di rifrazione del cristallino, dovuta ai valori di glucosio ematico).
Una repentina normalizzazione della glicemia può causare un peggioramento temporaneo della. retinopatia. Nei pazienti con retinopatia proliferativa, in particolare se non trattati con laser, attacchi ipoglicemici gravi possono causare amaurosi.

Lipoipertrofia, lipoatrofia

La lipoipertrofia può presentarsi nella zona di inoculo come effetto lipogenico locale dell'insulina; la lipoatrofia può essere il risultato di reazioni infiammatorie croniche locali. In entrambi i casi, l'assorbimento locale di insulina può essere diminuito. La rotazione continua del sito di iniezione all'interno di una determinata area può contribuire a ridurre o ad abolire queste reazioni.

Reazioni di ipersensibilità

Si può verificare l'arrossamento non specifico e transitorio nel sito di iniezione. In rari casi, le reazioni di ipersensibilità locali di tipo immediato o ritardato (ad esempio reazioni di Arthus) possono essere dovute all'insulina o agli altri eccipienti. Esse possono manifestarsi come prurito locale, papule, eritema, indurimento o un insolito intenso dolore nel sito di inoculazione, ma anche come noduli cutanei o sottocutanei. Tali reazioni di ipersensibilità possono anche diffondersi nell'area circostante il sito di iniezione.
Reazioni di ipersensibilità generalizzate di tipo immediato all'insulina o a qualsiasi altro eccipiente sono molto rare. Possono essere accompagnate, per esempio, da reazioni epidermiche sistemiche, angioedema, broncospasmo, ipotensione e shock con pericolo per la vita. Se tali reazioni avvenissero, è necessario cambiare la preparazione insulinica o attuare una desensibilizzazione (vedi punto 4.3).

Altre reazioni

La somministrazione di insulina può determinare la formazione di anticorpi anti-insulina. In rari casi la presenza di tali anticorpi può richiedere un aggiustamento del dosaggio al fine di correggere una tendenza all'iperglicemia o all'ipoglicemia.
L'insulina può causare una ritenzione di sodio ed edema, particolarmente se è stato migliorato un precedente cattivo controllo metabolico con una terapia insulinica intensiva.
Come conseguenza di una ipoglicemia acuta di grado relativamente elevato (ad esempio nel trattamento di chetoacidosi o di una condizione di iperglicemia-iperosmolare) si possono manifestare ipokaliemia (con possibili complicazioni cardiache) o edema cerebrale.

4.9 Sovradosaggio

Sintomi

Un sovradosaggio di insulina può determinare una grave e talvolta persistente e pericolosa ipoglicemia.

Misure

Se il paziente è conscio deve immediatamente assumere da 10 a 20 g di glucosio (o una quantità equivalente di un altro zucchero) e ripeterlo se necessario circa ogni 20 minuti. Inoltre, devono essere somministrati carboidrati ad azione prolungata.
Se il paziente non è cosciente, occorre somministrare per via intramuscolare 1 mg di glucagone. Non vi è un rischio rilevante confrontato con il beneficio previsto nell'iniettare il glucagone anche nel caso in cui l'ipoglicemia non sia certa. Tale trattamento non può essere tuttavia praticato dopo un elevato consumo di alcool (in tal caso il glucagone non può esercitare un effetto adeguato).
Come alternativa al glucagone o se l'iniezione di glucagone non è sufficiente a ristabilire immediatamente il controllo metabolico, agli adulti possono essere somministrati per via endovenosa da 20 a 30 ml di una soluzione di glucosio al 30 - 50% e questa dose può essere ripetuta quando necessario. Nei bambini la dose è ridotta in funzione del peso corporeo.

Se l'ipoglicemia è grave o di lunga durata è normalmente necessario che l'iniezione di glucagone e/o di glucosio sia seguita da un'infusione di una soluzione di glucosio a più bassa concentrazione (mentre simultaneamente si monitora il valore della glicemia) per prevenire il ripetersi della ipoglicemia. Inoltre, può essere ripetuta la somministrazione di glucagone (i.m. o s.c.). Nei bambini, a causa del possibile rischio di danno da iperglicemia, il glucosio deve essere somministrato con estrema cautela e nel contempo devono essere monitorati i livelli di glucosio ematico.
Una volta che il paziente ha ripreso conoscenza, devono essere somministrati oralmente i carboidrati a lunga azione al fine di prevenire una ipoglicemia.

E' necessario un attento monitoraggio fino a quando non si è stabilito che il paziente è fuori pericolo. Occorre ricordare che l'ipoglicemia può ripresentarsi dopo un iniziale recupero e che i sintomi soggettivi tipici di una seconda crisi ipoglicemica possono essere diversi, deboli o assenti.
L'ospedalizzazione può essere necessaria in alcune circostanze, anche come misura precauzionale. Può anche essere necessario un monitoraggio e un trattamento in terapia intensiva.

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Agente antidiabetico. Codice ATC: A10AD01 Insulina umana, ad azione intermedia combinata con insulina ad azione rapida.

Meccanismo d'azione

Insulina
- riduce i livelli di glucosio ematico e determina effetti anabolici mentre riduce gli effetti catabolici.
- aumenta il trasporto di glucosio all'interno delle cellule così come la formazione di glicogeno nei muscoli e nel fegato e migliora l'utilizzazione del piruvato. Inibisce la glicogenolisi e la gluconeogenesi.
- incrementa la lipogenesi nel fegato e nel tessuto adiposo e inibisce la lipolisi.
- promuove il richiamo intracellulare di aminoacidi e promuove la sintesi proteica.
- aumenta il richiamo di potassio a livello intracellulare.

Caratteristiche farmacodinamiche

Insuman Comb 15 (sospensione di insulina isofano bifasica con insulina disciolta al 15%) è un'insulina con inizio di attività graduale e lunga durata d'azione. Dopo somministrazione sottocutanea l'inizio dell'attività si manifesta in circa 30 - 60 minuti; la fase di massima attività è compresa tra 2 e 4 ore dopo l'iniezione, con una durata di azione tra 11 e 20 ore.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Nei soggetti sani, l'emivita sierica dell'insulina è di circa 4 - 6 minuti. Essa risulta più prolungata nei pazienti con grave insufficienza renale. Tuttavia va sottolineato che la farmacocinetica dell'insulina non riflette la sua azione metabolica.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

La tossicità acuta è stata studiata nei ratti dopo somministrazione sottocutanea. Non è stato rilevato alcun evidente effetto tossico. Studi sugli effetti farmacodinamici dopo somministrazione sottocutanea nel coniglio e nel cane hanno evidenziato le reazioni ipoglicemiche attese.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Protamina solfato, m-cresolo, fenolo, cloruro di zinco, sodio diidrogeno fosfato biidrato, glicerolo, sodio idrossido, acido cloridrico, acqua per preparazioni iniettabili.

6.2 Incompatibilità

Come tutte le preparazioni di insulina, Insuman Comb 15 non deve essere miscelata con soluzioni che contengano agenti riducenti come i tioli ed i solfiti. Occorre inoltre ricordare che
- i cristalli di protamina insulina precipitano ad un range di pH acido.
- la parte solubile dell'insulina precipita ad un pH nel range di 4.5 - 6.5.

Per quanto riguarda la miscelabilità e l'incompatibilità con altre insuline vedere il punto 4.2.
Occorre fare attenzione che alcool o altri disinfettanti non siano presenti nelle sospensioni di insulina.

6.3 Periodo di stabilità

A patto che le condizioni di conservazione per lunghi periodi descritte al punto 6.4 siano rispettate, il prodotto in confezionamento integro ha una validità di 2 anni. La data di scadenza è riportata sulla scatola e sulla etichetta della fiala.
Una volta aperta, la fiala può essere utilizzata fino a 4 settimane a patto che le condizioni di conservazione indicate al punto 6.4 siano rispettate.
Occorre ricordare che la data della prima utilizzazione della fiala dovrebbe essere annotata sull'etichetta.

6.4 Speciali precauzioni per la conservazione

Condizioni di conservazione a lungo termine: Insuman Comb 15 deve essere mantenuta al riparo dalla luce diretta a una temperatura temperature compresa fra + 2°C e + 8°C (ad esempio nel frigorifero). Insuman Comb 15 non deve essere congelata; occorre assicurarsi che il contenitore non sia in contatto direttamente con il compartimento congelatore o con pacchi congelati
Condizioni di conservazione durante l'uso: Una volta usata la fiala può essere conservata a temperatura fino a + 25°C, ma lontano da una fonte di calore o luce diretta.

6.5 Natura e contenuto della confezione

Una fiala da 5,0 ml (incolore con vetro di tipo I) con una capsula in alluminio ghierata con inserita una guarnizione (gomma clorobutilica di tipo I grigia) e con un cappuccio a strappo (polipropilene). Contenuto: 5,0 ml di sospensione corrispondenti a 500 U.I. di insulina
Sono disponibili confezioni da 1 e da 5 fiale.

6.6 Istruzioni per l'impiego/la manipolazione e per l'eliminazione del medicinale inutilizzato o degli scarti del suddetto medicinale (se necessario)

Prima di aspirare l'insulina dalla fiala la prima volta, togliere la capsula di protezione in plastica. Immediatamente prima di aspirare dalla fiala con la siringa, l'insulina deve essere risospesa. Per effettuare questa manovra occorre ruotare la fiala ponendola in diagonale fra il palmo delle mani. Non agitare la fiala vigorosamente poiché ciò può determinare delle variazioni nella sospensione (può portare ad un aspetto brinato; vedi oltre) e provocare la formazione di schiuma. La schiuma può interferire con la corretta misurazione della dose.

Dopo aver risospeso, il liquido deve apparire uniformemente lattiginoso. Insuman Comb 15 non può essere utilizzata se questa manovra non ha esito positivo, per esempio se la sospensione rimane limpida, o se si formano piccoli grumi, particelle o fiocchi nell'insulina o bastoncini sulla parete o sul fondo della fiala. Queste situazioni danno talvolta alla fiala una apparenza brinata.
In questi casi, deve essere utilizzata una nuova fiala il cui contenuto abbia un aspetto uniforme ed il paziente deve informare il medico o il farmacista. E' necessario cambiare fiala e informare il medico e il farmacista se il fabbisogno di insulina cambia sostanzialmente.

Miscele di insulina

Se devono essere aspirate due differenti insuline in una singola siringa, si raccomanda di aspirare prima l'insulina ad azione pronta per prevenire la contaminazione della fiala con la preparazione ritardo. E' opportuno iniettare immediatamente dopo la miscelazione.
Non devono essere mescolate insuline con differenti concentrazioni (ad esempio, 100 U.I. per ml e 40 U.I. per ml).

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Hoechst AG, D-65926 Frankfurt am Main, Germania

8. NUMERO DI ISCRIZIONE NEL REGISTRO COMUNITARIO DEI MEDICINALI

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE / DEL RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Insuman Comb 15 100 U.I./ml in cartucce

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Insuman Comb 15 è una sospensione bifasica di insulina isofano con 15% di insulina regolare e 85% di insulina isofano. Ogni ml di Insuman Comb 15 contiene 100 U.I. di insulina umana. Ogni cartuccia contiene 3 ml, equivalenti a 300 U.I. di insulina.
Ogni U.I. (Unità Internazionale) corrisponde a 0,035 mg di insulina umana anidra.
L'insulina umana contenuta in Insuman Comb 15 è prodotta con DNA ricombinante utilizzando ceppi di *Escherichia coli* K 12.

3. FORMA FARMACEUTICA

Sospensione iniettabile in cartucce, realizzata per l'utilizzazione congiunta con ®Optipen. Per somministrazione sottocutanea o intramuscolare.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Terapia del diabete mellito quando sia necessario un apporto insulinico.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Generalità

Il trattamento con Insuman Comb 15 deve essere iniziato e controllato da un medico.

I livelli ematici di glucosio attesi, le preparazioni di insulina da utilizzare ed il dosaggio di insulina (dosi e tempi di somministrazione) devono essere determinati individualmente e modificati secondo la dieta, l'attività fisica e lo stile di vita del singolo paziente.
Il rischio di ipoglicemia deve essere tenuto in considerazione qualora sia necessario mantenere normali livelli di glucosio ematico. La terapia insulinica necessita generalmente di un'appropriata educazione del paziente e di un auto-monitoraggio. E' necessario stabilire se e come il paziente sia in grado di gestire il proprio trattamento insulinico e di monitorare il controllo metabolico.

Le dosi individuali di insulina dipendono dalle determinazioni della glicemia come pure dall'attività fisica del paziente e dall' apporto di carboidrati.
Il medico curante deve istruire il paziente circa la frequenza ed i tempi delle misurazioni della glicemia, e sulla necessità e le modalità delle eventuali misurazioni della glicosuria e dei corpi chetonici urinari. Viene pure consigliato di monitorare il controllo metabolico attraverso determinazioni regolari della emoglobina glicosilata (vedi anche il punto 4.4.).

Deve essere tenuto in considerazione, in particolare durante la terapia insulinica per via intramuscolare o sottocutanea, che l'assorbimento dell'insulina è soggetto a fattori fisiologici ed esterni (ad esempio, la perfusione tissutale, l'esercizio fisico, la temperatura).
I pazienti devono essere aggiornati sul comportamento da tenere in caso non sia assunto il dosaggio prescritto, sia stata somministrata inavvertitamente una dose di insulina troppo elevata o sia stata omessa un'intera dose di insulina o ancora se essi devono saltare un pasto o se non possono assumere cibo agli intervalli previsti.

Dosi giornaliere e tempi di somministrazione

Non ci sono regole fisse per il dosaggio dell'insulina. Tuttavia, la richiesta giornaliera media di insulina varia spesso tra 0.5 e 1.0 U.I. per Kg di peso corporeo. La richiesta metabolica basale è compresa tra il 40 ed il 60% della richiesta totale quotidiana.
Normalmente Insuman Comb 15 viene iniettata per via sottocutanea 30 - 45 minuti prima di un pasto.

Passaggio a Insuman Comb 15

Un aggiustamento del dosaggio si rende necessario quando ai pazienti viene variato il tipo di insulina somministrato. Ciò avviene, per esempio, quando si passa da:
- un'insulina animale (specialmente un'insulina bovina) all'insulina umana (a causa della minore affinità dell'insulina umana per gli anticorpi anti-insulina; si pensa pure che l'insulina umana sia assorbita più rapidamente dalla zona di iniezione).
- una preparazione di insulina umana ad un'altra.
- un regime di insulina regolare pura a uno con insulina ritardo.

La necessità di adattare (ad esempio, ridurre) la dose può verificarsi immediatamente dopo la variazione da un tipo di insulina ad un altro. Alternativamente, questa necessità può emergere gradualmente, anche in un periodo di diverse settimane.

Nel passaggio da un'insulina animale ad una umana, la riduzione di dosaggio può essere necessaria in particolare nei pazienti che:
- erano già mantenuti precedentemente in un intervallo glicemico relativamente basso.
- presentano una tendenza all'ipoglicemia.
- hanno richiesto alte dosi di insulina per la presenza di anticorpi anti-insulina.

Un programma di monitoraggio metabolico particolarmente frequente è necessario nel periodo del passaggio da un tipo di insulina ad un altro e nelle prime settimane successive. In pazienti che richiedono alte dosi di insulina per la presenza di anticorpi anti-insulina, occorre considerare la necessità che tale passaggio avvenga sotto il controllo medico in ambiente ospedaliero o in ambiente similare.

Successiva ottimizzazione del dosaggio

Il miglioramento del controllo metabolico può causare una aumentata sensibilità all'insulina, determinando una ridotta richiesta di insulina. L'ottimizzazione del dosaggio può anche essere necessaria, per esempio, se
- varia il peso del paziente.
- varia lo stile di vita del paziente.
- sussistono altre circostanze che possono causare un'aumentata suscettibilità all'ipo- o iperglicemia (vedi punto 4.4).

Il dosaggio può anche essere ottimizzato durante malattie intercorrenti (vedi 4.4).

Somministrazione

Insuman Comb 15 in cartucce è stata studiata per essere utilizzata con OptiPen.
Insuman Comb 15 viene somministrata per iniezione sottocutanea profonda. In linea generale, Insuman Comb 15 può anche essere somministrata per via intramuscolare.
Dopo iniezione intramuscolare, l'inizio dell'attività è leggermente più rapida e la durata dell'azione è leggermente più breve che dopo iniezione sottocutanea.
Insuman Comb 15 non deve mai essere iniettata per via endovenosa.
L'insulina non è in grado di abbassare significativamente i livelli glicemici se somministrata per via orale.

L'assorbimento dell'insulina e di conseguenza la diminuzione dei livelli ematici di glucosio può variare secondo l'area di iniezione utilizzata (per esempio, la parete addominale rispetto all'area della coscia). Il paziente può quindi variare l'area di iniezione solo dopo aver consultato il medico **Tuttavia, i siti di iniezione all'interno dell'area di iniezione devono essere ruotati tra un'iniezione e la successiva.**

Se il sistema pronto all'uso presenta un cattivo funzionamento, l'insulina può essere aspirata dalla cartuccia in una siringa e successivamente iniettata. Tuttavia, occorre considerare che Insuman

Comb 15 è un'insulina in sospensione altamente concentrata (100 U.I. di insulina per ml). Devono pertanto essere utilizzate solo siringhe apposite per questa concentrazione di insulina (100 U.I. per ml).

Miscele di insuline

Insuman Comb 15 può essere miscelata con tutte le insuline umane Hoechst, ma NON con quelle specificatamente destinate all'uso in pompe per insulina. Insuman Comb 15 NON deve anche essere miscelata con insuline di origine animale.

4.3 Controindicazioni

In linea generale, Insuman Comb 15 non deve essere somministrata a pazienti che sono allergici a questa insulina o ad uno degli eccipienti (vedi 6.1). Ci possono, tuttavia, essere casi in cui non è disponibile nessuna altra preparazione insulinica (ovvero meglio tollerata) e dove non è possibile in alcun modo evitare la somministrazione di insulina. In questi casi, la somministrazione di Insuman Comb 15 deve essere continuata solo sotto controllo e, se necessario, con un concomitante trattamento antiallergico.
Quando ad un paziente con allergia ad insulina animale si somministra Insuman Comb 15, è possibile osservare reazioni crociate immunologiche fra insulina umana ed animale. Inoltre, in casi di allergia ad insulina animale occorre eseguire un test intradermico prima di somministrare Insuman Comb 15.

L'insulina non deve essere somministrata in caso di ipoglicemia imminente o manifesta.

Uno stretto controllo glicemico con aumentato rischio di ipoglicemia può essere controindicato nei pazienti con significativa stenosi coronarica o dei vasi sanguigni che irrorano il cervello (rischio di complicanze cardiache o cerebrali dell'ipoglicemia) così come nei pazienti con retinopatia proliferativa, specie se non trattata con il laser (rischio di amaurosi conseguente all'ipoglicemia).

Insuman Comb 15 non deve essere somministrata per via endovenosa e non deve essere utilizzata con pompe di infusione o con pompe per insulina esterne o impiantabili.

4.4 Speciali avvertenze e opportune precauzioni d'impiego

Speciali avvertenze

Iperglicemia

Un aumento dei livelli ematici di glucosio, iperglicemia, chetoacidosi così come stati di iperosmolarità possono intervenire, per esempio, se
- le dosi di insulina sono troppo basse rispetto alle quantità di carboidrati assunti con la dieta.
- l'effetto dell'insulina risulta diminuito (per esempio, a causa di una non corretta conservazione).
- l'esercizio fisico è ridotto.
- la sensibilità all'insulina è ridotta a causa di stress emotivi o fisici dovuti per esempio, ad un trauma, un intervento chirurgico, un'infezione febbrile o altra patologia.
- vengono somministrati contemporaneamente farmaci con effetto iperglicemico.

Anche il cattivo funzionamento della penna per insulina può essere una causa di insufficiente dosaggio dell'insulina con conseguente iperglicemia.

Segni e sintomi di uno squilibrio metabolico iperglicemico includono sete poliuria, glicosuria, chetonuria, astenia, disidratazione cutanea, arrossamento del viso, anoressia, ipotensione e tachicardia. In particolare devono essere immediatamente presi in considerazione sintomi quali il vomito, il dolore addominale, la respirazione profonda rapida, sonnolenza e coma, con concomitante chetoacidosi. Un peggioramento del controllo metabolico può essere pericoloso per la vita.
In relazione alla disponibilità di insulina, la chetoacidosi si può manifestare entro ore o giorni. Non appena si manifestano segni e sintomi di un possibile peggioramento del controllo metabolico occorre valutare il glucosio ematico ed i chetoni urinari e, se necessario, deve essere iniziato immediatamente un trattamento.

Ipoglicemia

Si può osservare uno stato di ipoglicemia qualora le dosi di insulina risultassero troppo alte rispetto alla reale necessità.

Segni e sintomi neurologici di ipoglicemia comprendono emicrania, fame insaziabile, nausea, vomito, apatia, sonnolenza, disturbi del sonno, inquietudine, aggressività, difficoltà di concentrazione e di reazioni, umore depresso, confusione, difficoltà di parola, afasia, disordini della vista, tremore, paresi, disturbi sensoriali, sensazione di formicolio e di intorpidimento della bocca, vertigini, perdita dell'autocontrollo, debolezza, delirio, convulsioni, sopore, perdita della conoscenza fino ad arrivare al coma, respiro superficiale, bradicardia. Il quadro clinico di un grave attacco ipoglicemico può assomigliare a quello di un insulto cerebro-vascolare. La maggior parte dei pazienti con un buon controllo glicemico può presentare lievi episodi ipoglicemici senza sperimentare gravi sintomi di neuroglicopenia.
In molti pazienti, i segni e i sintomi neurologici di ipoglicemia sono preceduti da segni di contro-regolazione di tipo adrenergico. In linea generale, più rapido e profondo è l'abbassamento della glicemia, più marcato si presenta il fenomeno della contro-regolazione e della relativa sintomatologia. Questi comprendono sudorazione, cute umida, ansia, tachicardia, ipertensione, palpitazioni, angina pectoris e aritmia cardiaca.

Attacchi ipoglicemici gravi, specialmente se sono ricorrenti, possono determinare un danno neurologico. Episodi ipoglicemici prolungati e gravi possono avere un esito fatale.

I sintomi di allarme dell' ipoglicemia possono essere diversi, meno evidenti o assenti:
- dopo un precedente episodio ipoglicemico.
- pazienti con marcato miglioramento del controllo glicemico, ad esempio con trattamento insulinico intensivo (vedi anche sotto 'Opportune precauzioni d'impiego').
- nei casi in cui l'ipoglicemia si sviluppi gradualmente.
- nei pazienti anziani.
- nel caso di una neuropatia autonomica.
- in pazienti con una lunga storia di diabete.
- in pazienti che soffrono di disturbi psichiatrici.
- in pazienti che ricevono contemporaneamente alcuni altri trattamenti farmacologici (vedi il paragrafo 4.5).

Se si osservano valori di emoglobina glicosilata normali o anche diminuiti occorre pensare che siano avvenuti episodi ricorrenti, non riconosciuti di ipoglicemia, specialmente notturni.

Il rischio di ipoglicemia è elevato
- all'inizio del trattamento insulinico.
- nel passaggio ad un diverso tipo di insulina.
- in pazienti vicini ad un normale controllo glicemico.
- in pazienti con marcate fluttuazioni dei livelli di glucosio ematico.

La probabilità di ipoglicemia è maggiore in pazienti che in passato hanno avuto episodi ipoglicemici severi.

Un grande numero di fattori aumenta la suscettibilità all'ipoglicemia. Questi includono:
- un inappropriato dosaggio insulinico, dosi troppo alte, errori nella somministrazione.
- la mancata cooperazione del paziente (particolarmente negli anziani: incapacità a cooperare).
- pasti omessi, pasti più piccoli dell'usuale, variazioni nella dieta.
- vomito, diarrea.
- consumo di alcool (motivo: riduzione della gluconeogenesi), particolarmente se a digiuno
- esercizio fisico non abituale, aumentato o prolungato.
- diminuita o ridotta consapevolezza dei sintomi segnali di ipoglicemia.
- migliorata sensibilità all'insulina, per esempio, per superamento dei fattori di stress
- funzionalità renale variata (ragione: minor richiesta di insulina per un ridotto metabolismo insulinico). Nei pazienti anziani, il progressivo deterioramento della funzionalità renale può determinare una diminuzione della richiesta di insulina.
- severa diminuzione della funzionalità epatica (motivo: riduzione della gluconeogenesi, ridotto metabolismo insulinico con conseguente riduzione della domanda di insulina)

disordini non compensati del sistema endocrino riguardanti il metabolismo dei carboidrati o della contro-regolazione dell'ipoglicemia (per esempio, nell'ipotiroidismo e nell'insufficienza ipofisaria anteriore o surrenalica).
- co-somministrazione di farmaci ad attività ipoglicemica.
- variazione dell'area di iniezione (motivo: differente assorbimento).

Alcuni fattori possono richiedere un particolare monitoraggio e necessitare di un'ottimizzazione del dosaggio.

L'ipoglicemia può normalmente essere corretta con un'immediata assunzione di carboidrati. Allo scopo di permetterne una pronta correzione, i pazienti devono sempre avere con loro almeno 20 g di glucosio.

Opportune precauzioni d'impiego

Ai pazienti deve essere spiegato come aspirare la dose corretta di insulina. Devono inoltre essere istruiti sulle norme igieniche e sulle corrette tecniche di iniezione ed infine essere informati dell'importanza di ruotare i siti di iniezione.
Inoltre i pazienti devono essere in grado di utilizzare in modo appropriato il sistema pronto all'uso ed essere al corrente del potenziale malfunzionamento e delle misure da intraprendere in tal caso.
Il trattamento insulinico richiede una costante vigilanza per il rischio di iper- e ipoglicemia. I pazienti ed i loro familiari devono sapere come comportarsi in caso di iper- o ipoglicemia anche sospetta e quando occorre avvisare il medico.
Se il controllo glicemico non è ottimale, o se il paziente mostra una tendenza ad episodi iperglicemici o ipoglicemici, è necessario rivedere i siti e le tecniche di iniezione, la manualità e la funzionalità del dispositivo di iniezione, così come la dieta e tutti gli altri fattori che possono determinare iper- o ipoglicemia prima di effettuare variazioni della dose di insulina.

Ipoglicemia

Pazienti per i quali il controllo glicemico si è mostrato decisamente migliorato (ad esempio, dopo terapia insulinica intensiva) possono anche non mostrare alcuni o tutti i sintomi tipici di ipoglicemia. Ciò può avvenire quando si hanno modesti decrementi nei valori di glicemia tali da provocare uno stato ipoglicemico che a sua volta determina solo una debole reazione contro-regolatoria adrenergica. Questi pazienti possono quindi presentare un'ipoglicemia grave con perdita di conoscenza senza che ciò possa essere riconosciuto immediatamente e si abbia modo e tempo per prevenirlo.

Ai pazienti deve essere spiegato come riconoscere i sintomi di allarme e come intervenire. I pazienti con sintomi di allarme adrenergici deboli o assenti devono essere istruiti al fine di riconoscere i sintomi neurologici di ipoglicemia allo stadio iniziale. In molti pazienti che non sono capaci di identificare in modo affidabile i sintomi tipici un incremento dell'autocontrollo glicemico può essere sufficiente a ridurre il rischio di ipoglicemia. In alcuni pazienti, tuttavia, può essere appropriato avere un controllo glicemico meno stretto, e può essere necessario modificare lo stile di vita (ad esempio, evitare situazioni che sono potenzialmente pericolose per loro stessi o per altri).

Retinopatia diabetica

Nei pazienti con retinopatia diabetica si raccomanda di evitare una repentina normalizzazione dei valori metabolici. In tal caso, la retinopatia potrebbe peggiorare temporaneamente. Vedi punto 4.3.

Malattie intercorrenti

Malattie intercorrenti necessitano di un monitoraggio metabolico intensificato. In molti casi i tests delle urine per i chetoni sono indicativi, e spesso è necessario modificare la dose di insulina. La domanda di insulina risulta spesso aumentata. Deve essere mantenuto un apporto di carboidrati anche se i pazienti mangiano poco o non mangiano oppure vomitano etc. L'insulina non deve mai essere completamente sospesa.

I pazienti devono informare i loro medici curanti qualora intervenga un'altra malattia, ed anche altri medici che dovessero avere in cura i pazienti devono essere informati della presenza di diabete e del trattamento corrente.

Viaggi

Prima di iniziare un viaggio occorre chiarire tutte le necessità legate alla terapia diabetica, ad esempio

- approvvigionamento di insulina, capacità di richiedere le preparazioni di insulina nel paese di destinazione, conservazione dell'insulina.
- approvvigionamento dei materiali per effettuare il monitoraggio metabolico e per praticare le iniezioni.
- dosaggio dell'insulina durante il viaggio, cambiamento dell'ora secondo le zone geografiche interessate.
- rischi possibili di nuove malattie.

4.5 Interazioni con altri medicinali e interazioni di qualsiasi altro genere

La somministrazione concomitante di alcuni farmaci può aumentare l'effetto ipoglicemizzante e sulla suscettibilità all'ipoglicemia, per cui è necessaria una ottimizzazione del dosaggio. Questi farmaci comprendono:
altri farmaci antidiabetici orali (nel diabete di tipo II); ACE inibitori; acido acetilsalicilico e altri salicilati come l'acido para-amminosalicilico (specialmente ad alte dosi; a dosaggi tossici, inoltre, si ha un aumento del glucosio ematico); amfetamine; antibiotici sulfamidici; cibenzoline; ciclofosfamide; disopiramide; fenfluramina; fenossibenzamina; fentolamina; fibrati; fluoxetina; guanetidina; ifosfamide; MAO inibitori; pentossifillina; perexilina; propoxifene; somatostatina e analoghi della somatostatina; steroidi anabolizzanti ed ormoni sessuali maschili; tetracicline; tritoqualina; trofosfamide.

Altri farmaci possono ridurre l'effetto ipoglicemizzante e aumentare la tendenza all'iperglicemia. L'ottimizzazione del dosaggio insulinico può divenire necessario anche in tali casi. Questi farmaci comprendono:
acido nicotinico in alte dosi; ACTH (corticotropina); barbiturici; corticosteroidi; danazolo; diazossido; diuretici; doxazosina; eparina; epinefrina (adrenalina), salbutamolo, terbutalina e altri agenti simpatico-mimetici; estrogeni e progestinici; fenitoina; fenotiazina; glucagone; isoniazide; lassativi compresa la fenolftaleina dopo uso prolungato (a causa di un decremento dei livelli sierici di potassio); ormoni tiroidei; prazosin; somatotropina.

Clonidina, reserpina e sali di litio possono potenziare o ridurre gli effetti del controllo del glucosio ematico da parte dell'insulina. La pentamidina può causare ipoglicemia, a volte seguita da iperglicemia.

I beta-bloccanti diminuiscono la tolleranza al glucosio e, in pazienti con diabete mellito, ciò può causare un'alterazione del controllo metabolico. Inoltre i beta-bloccanti aumentano la tendenza all'ipoglicemia (motivo: alterazione della contro-regolazione).

Sotto l'effetto di farmaci simpaticolitici come beta-bloccanti, clonidina, guanitidina e reserpina, i segni di contro-regolazione adrenergica possono essere ridotti o assenti.

L'alcool può provocare un incremento dei livelli di glicemia. Una grande quantità di alcool può ridurre la gluconeogenesi e quindi aumentare il rischio di ipoglicemia. Deve essere preso in considerazione il contenuto in carboidrati di una bevanda alcolica.

4.6 Uso durante la gravidanza e l'allattamento

Gravidanza

Se non trattato durante la gravidanza, il diabete mellito costituisce un rischio durante lo sviluppo intrauterino. La terapia diabetica deve quindi essere continuata durante la gravidanza.

L'insulina non attraversa la barriera placentare. Sia l'ipoglicemia sia l'iperglicemia aumentano il rischio di malformazioni fetali e della morte intra-uterina. L'iperglicemia aumenta il rischio di

macrosomia (quest'ultima porta ad un incremento del rischio di parto distocico). Occorre quindi prestare molta attenzione al controllo glicemico e al monitoraggio metabolico durante la gravidanza e le pazienti devono informare i loro medici se pensano di iniziare una gravidanza o sono già in gravidanza.

Le quantità di insulina richieste variano durante la gravidanza e necessariamente dovrà essere ottimizzato il dosaggio. La quantità necessaria diminuisce nel primo trimestre di gravidanza e aumenta nell'ultimo periodo (generalmente a partire dal secondo trimestre). Immediatamente dopo il parto, la quantità di insulina necessaria diminuisce rapidamente (aumenta il rischio di ipoglicemia).

Non si ha esperienza con l'uso di Insuman Comb 15 in gravidanza.

Allattamento

Non ci sono controindicazioni all'uso di Insuman Comb 15 durante l'allattamento. Le donne che allattano possono richiedere un aggiustamento del dosaggio insulinico e della dieta.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare e sull'uso di macchine

La capacità del paziente di concentrarsi e reagire può mutare a causa di ipoglicemia o iperglicemia o anche, per esempio, per una diminuzione della vista (vedi il paragrafo 4.8). Ciò può essere un rischio in situazioni dove queste caratteristiche sono di particolare importanza (ad esempio, guidando un'auto o lavorando con delle macchine).

4.8 Effetti indesiderati

Ipoglicemia

L'ipoglicemia può essere causata da una dose di insulina maggiore di quella richiesta. Vedere anche paragrafo 4.4.

Occhi

Una variazione marcata del controllo glicemico può causare un peggioramento temporaneo della vista (motivo: temporanea alterazione nella imbibizione e quindi nell'indice di rifrazione del cristallino, dovuta ai valori di glucosio ematico).
Una repentina normalizzazione della glicemia può causare un peggioramento temporaneo della retinopatia. Nei pazienti con retinopatia proliferativa, in particolare se non trattati con laser, attacchi ipoglicemici gravi possono causare amaurosi.

Lipoipertrofia, lipoatrofia

La lipoipertrofia può presentarsi nella zona di inoculo come effetto lipogenico locale dell'insulina; la lipoatrofia può essere il risultato di reazioni infiammatorie croniche locali. In entrambi i casi, l'assorbimento locale di insulina può essere diminuito. La rotazione continua del sito di iniezione all'interno di una determinata area può contribuire a ridurre o ad abolire queste reazioni.

Reazioni di ipersensibilità

Si può verificare l'arrossamento non specifico e transitorio nel sito di iniezione. In rari casi, le reazioni di ipersensibilità locali di tipo immediato o ritardato (ad esempio reazioni di Arthus) possono essere dovute all'insulina o agli altri eccipienti. Esse possono manifestarsi come prurito locale, papule, eritema, indurimento o un insolito intenso dolore nel sito di inoculazione, ma anche come noduli cutanei o sottocutanei. Tali reazioni di ipersensibilità possono anche diffondersi nell'area circostante il sito di iniezione.
Reazioni di ipersensibilità generalizzate di tipo immediato all'insulina o a qualsiasi altro eccipiente sono molto rare. Possono essere accompagnate, per esempio, da reazioni epidermiche sistemiche, angioedema, broncospasmo, ipotensione e shock con pericolo per la vita. Se tali reazioni avvenissero, è necessario cambiare la preparazione insulinica o attuare una desensibilizzazione (vedi punto 4.3).

Altre reazioni

La somministrazione di insulina può determinare la formazione di anticorpi anti-insulina. In rari casi la presenza di tali anticorpi può richiedere un aggiustamento del dosaggio al fine di correggere una tendenza all'iperglicemia o all'ipoglicemia.
L'insulina può causare una ritenzione di sodio ed edema, particolarmente se è stato migliorato un precedente cattivo controllo metabolico con una terapia insulinica intensiva.
Come conseguenza di una ipoglicemia acuta di grado relativamente elevato (ad esempio nel trattamento di chetoacidosi o di una condizione di iperglicemia-iperosmolare) si possono manifestare ipokaliemia (con possibili complicazioni cardiache) o edema cerebrale.

4.9 Sovradosaggio

Sintomi

Un sovradosaggio di insulina può determinare una grave e talvolta persistente e pericolosa ipoglicemia.

Misure

Se il paziente è conscio deve immediatamente assumere da 10 a 20 g di glucosio (o una quantità equivalente di un altro zucchero) e ripeterlo se necessario circa ogni 20 minuti. Inoltre, devono essere somministrati carboidrati ad azione prolungata.
Se il paziente non è cosciente, occorre somministrare per via intramuscolare 1 mg di glucagone. Non vi è un rischio rilevante confrontato con il beneficio previsto nell'iniettare il glucagone anche nel caso in cui l'ipoglicemia non sia certa.Tale trattamento non può essere tuttavia praticato dopo un elevato consumo di alcool (in tal caso il glucagone non può esercitare un effetto adeguato).
Come alternativa al glucagone o se l'iniezione di glucagone non è sufficiente a ristabilire immediatamente il controllo metabolico, agli adulti possono essere somministrati per via endovenosa da 20 a 30 ml di una soluzione di glucosio al 30 - 50% e questa dose può essere ripetuta quando necessario. Nei bambini la dose è ridotta in funzione del peso corporeo.

Se l'ipoglicemia è grave o di lunga durata è normalmente necessario che l'iniezione di glucagone e/o di glucosio sia seguita da un'infusione di una soluzione di glucosio a più bassa concentrazione (mentre simultaneamente si monitora il valore della glicemia) per prevenire il ripetersi della ipoglicemia. Inoltre, può essere ripetuta la somministrazione di glucagone (i.m. o s.c.). Nei bambini, a causa del possibile rischio di danno da iperglicemia, il glucosio deve essere somministrato con estrema cautela e nel contempo devono essere monitorati i livelli di glucosio ematico.
Una volta che il paziente ha ripreso conoscenza, devono essere somministrati oralmente i carboidrati a lunga azione al fine di prevenire una ipoglicemia.

E' necessario un attento monitoraggio fino a quando non si è stabilito che il paziente è fuori pericolo. Occorre ricordare che l'ipoglicemia può ripresentarsi dopo un iniziale recupero e che i sintomi soggettivi tipici di una seconda crisi ipoglicemica possono essere diversi, deboli o assenti.
L'ospedalizzazione può essere necessaria in alcune circostanze, anche come misura precauzionale. Può anche essere necessario un monitoraggio e un trattamento in terapia intensiva.

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Agente antidiabetico. Codice ATC: A10AD01 Insulina umana ad azione intermedia combinata con insulina ad azione rapida.

Meccanismo d'azione

Insulina
riduce i livelli di glucosio ematico e determina effetti anabolici mentre riduce gli effetti catabolici.

- aumenta il trasporto di glucosio all'interno delle cellule così come la formazione di glicogeno nei muscoli e nel fegato e migliora l'utilizzazione del piruvato . Inibisce da glicogenolisi e la gluconeogenesi.
- incrementa la lipogenesi nel fegato e nel tessuto adiposo e inibisce la lipolisi.
- promuove il richiamo intracellulare di aminoacidi e promuove la sintesi proteica.
- aumenta il richiamo di potassio a livello intracellulare.

Caratteristiche farmacodinamiche

Insuman Comb 15 (sospensione di insulina isofano bifasica con insulina disciolta al 15%) è un'insulina con inizio di attività graduale e lunga durata d'azione. Dopo somministrazione sottocutanea l'inizio dell'attività si manifesta in circa 30 - 60 minuti; la fase di massima attività è compresa tra 2 e 4 ore dopo l'iniezione, con una durata di azione tra 11 e 20 ore.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Nei soggetti sani, l'emivita sierica dell'insulina è di circa 4 - 6 minuti. Essa risulta più prolungata nei pazienti con grave insufficienza renale. Tuttavia va sottolineato che la farmacocinetica dell'insulina non riflette la sua azione metabolica.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

La tossicità acuta è stata studiata nei ratti dopo somministrazione sottocutanea. Non è stato rilevato alcun evidente effetto tossico. Studi sugli effetti farmacodinamici dopo somministrazione sottocutanea nel coniglio e nel cane hanno evidenziato le reazioni ipoglicemiche attese.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Protamina solfato, m-cresolo, fenolo, cloruro di zinco, sodio diidrogeno fosfato biidrato, glicerolo, sodio idrossido, acido cloridrico, acqua per preparazioni iniettabili.

6.2 Incompatibilità

Come tutte le preparazioni di insulina, Insuman Comb 15 non deve essere miscelata con soluzioni che contengano agenti riducenti come i tioli ed i solfiti. Occorre inoltre ricordare che
- i cristalli di protamina insulina precipitano ad un range di pH acido.
- la parte solubile dell'insulina precipita ad un pH nel range di 4.5 - 6.5.

Per quanto riguarda la miscelabilità e l'incompatibilità con altre insuline vedere il punto 4.2.
Occorre fare attenzione che alcool o altri disinfettanti non siano presenti nelle sospensioni di insulina.

6.3 Periodo di stabilità

A patto che le condizioni di conservazione per lunghi periodi descritte al punto 6.4 siano rispettate, il prodotto in confezionamento integro ha una validità di 2 anni. La data di scadenza è riportata sulla scatola e sulla cartuccia.
A patto che le condizioni di conservazione durante l'uso indicate al punto 6.4 siano rispettate, le cartucce in uso possono essere conservate per 4 settimane. Ciò si applica sia alle cartucce immediatamente poste nella sistema pronto all'uso che a quelle conservate singolarmente per un certo periodo.

6.4 Speciali precauzioni per la conservazione

Condizioni di conservazione a lungo termine: Insuman Comb 15 deve essere mantenuta al riparo dalla luce diretta a una temperatura temperature compresa fra + 2°C e + 8°C (ad esempio nel frigorifero). Insuman Comb 15 non deve essere congelata; occorre assicurarsi che il contenitore non sia in contatto direttamente con il compartimento congelatore o con pacchi congelati.
Condizioni di conservazione durante l'uso: Le cartucce in uso (nel sistema pronto all'uso) o mantenute come riserva possono essere conservate a temperatura fino a + 25°C Tuttavia esse

devono essere mantenute al riparo da una fonte di calore o da luce diretta e non devono essere conservate in frigorifero.

6.5 Natura e contenuto della confezione

Una cartuccia da 3,0 ml (incolore con vetro di tipo I) con uno stantuffo (gomma clorobutilica di tipo I nera) e con una capsula in alluminio ghierata con inserita una guarnizione (gomma clorobutilica di tipo I nera). Tre sfere di acciaio inossidabile. Contenuto: 3,0 ml di sospensione corrispondenti a 300 U.I. di insulina.
Una confezione tipo contiene 5 cartucce.

6.6 Istruzioni per l'impiego/la manipolazione e per l'eliminazione del medicinale *inutilizzato o degli scarti del suddetto medicinale (se necessario)*

Prima di inserire nel sistema pronto all'uso, Insuman Comb 15 deve essere mantenuta a temperatura ambiente per 1 - 2 ore e quindi risospesa per verificarne il contenuto. Questa manovra deve essere fatta lentamente capovolgendo la cartuccia (almeno 10 volte). Ogni cartuccia contiene tre piccole sfere di metallo per facilitare la miscelazione dei componenti.
Infine, quando la cartuccia è stata inserita nel sistema pronto all'uso, l'insulina deve ancora essere risospesa prima di ogni iniezione. La manovra deve essere effettuata lentamente capovolgendo il sistema pronto all'uso (almeno 10 volte).

Dopo aver risospeso, il fluido deve apparire uniformemente lattiginoso. Insuman Comb 15 non può essere utilizzata se questa manovra non ha esito positivo, i.e. se la sospensione rimane chiara, per esempio, o se si formano piccoli grumi, particelle o fiocchi nell'insulina o bastoncini sulla parete o sul fondo della cartuccia. Queste situazioni danno talvolta alla cartuccia una apparenza brinata.
In questi casi, deve essere utilizzata una nuova cartuccia il cui contenuto abbia un aspetto uniforme ed il paziente deve informare il medico o il farmacista. E' necessario cambiare cartuccia e informare il medico e il farmacista se il fabbisogno di insulina cambia sostanzialmente.
Le bolle d'aria devono, il più rapidamente possibile, essere rimosse dalla cartuccia prima dell'iniezione (vedere le istruzioni per utilizzare il sistema pronto all'uso).
Le istruzioni per l'utilizzo del sistema pronto all'uso devono essere seguite attentamente. Le cartucce vuote non devono essere riutilizzate.
Le cartucce di Insuman Comb 15 non sono state progettate per consentire l'associazione di Insuman Comb 15 con altri tipi di insulina nella cartuccia.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Hoechst AG, D-65926 Frankfurt am Main, Germania

8. NUMERO DI ISCRIZIONE NEL REGISTRO COMUNITARIO DEI MEDICINALI

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE / DEL RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Insuman Comb 15, 40 U.I./ml in fiale

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Insuman Comb 15 è una sospensione bifasica di insulina isofano con 15% di insulina regolare e 85% di insulina isofano. Ogni ml di Insuman Comb 15 contiene 40 U.I. di insulina umana. Ogni fiala contiene 10 ml, equivalenti a 400 U.I. di insulina.
Ogni U.I. (Unità Internazionale) corrisponde a 0,035 mg di insulina umana anidra.
L'insulina umana contenuta in Insuman Comb 15 è prodotta con DNA ricombinante utilizzando ceppi di *Escherichia coli* K 12.

3. FORMA FARMACEUTICA

Sospensione iniettabile in fiale. Per somministrazione sottocutanea o intramuscolare.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Terapia del diabete mellito quando sia necessario un apporto insulinico.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Generalità

Il trattamento con Insuman Comb 15 deve essere iniziato e controllato da un medico.

I livelli ematici di glucosio attesi, le preparazioni di insulina da utilizzare ed il dosaggio di insulina (dosi e tempi di somministrazione) devono essere determinati individualmente e modificati secondo la dieta, l'attività fisica e lo stile di vita del singolo paziente.
Il rischio di ipoglicemia deve essere tenuto in considerazione qualora sia necessario mantenere normali livelli di glucosio ematico. La terapia insulinica necessita generalmente di un'appropriata educazione del paziente e di un auto-monitoraggio. E' necessario stabilire se e come il paziente è in grado di gestire il proprio trattamento insulinico e di monitorare il controllo metabolico.

Le dosi individuali di insulina dipendono dalle determinazioni della glicemia come pure dall'attività fisica del paziente e dall' apporto di carboidrati.
Il medico curante deve istruire il paziente circa la frequenza ed i tempi delle misurazioni della glicemia, e sulla necessità e le modalità delle eventuali misurazioni della glicosuria e dei corpi chetonici urinari. Viene pure consigliato di monitorare il controllo metabolico attraverso determinazioni regolari della emoglobina glicosilata (vedi anche il punto 4.4.).

Deve essere tenuto in considerazione, in particolare durante la terapia insulinica per via intramuscolare o sottocutanea, che l'assorbimento dell'insulina è soggetto a fattori fisiologici ed esterni (ad esempio, la perfusione tissutale, l'esercizio fisico, la temperatura).
I pazienti devono essere aggiornati sul comportamento da tenere in caso non sia assunto il dosaggio prescritto, sia stata somministrata inavvertitamente una dose di insulina troppo elevata o sia stata omessa un'intera dose di insulina o ancora se essi devono saltare un pasto o se non possono assumere cibo agli intervalli previsti.

Dosi giornaliere e tempi di somministrazione

Non ci sono regole fisse per il dosaggio dell'insulina. Tuttavia, la richiesta giornaliera media di insulina varia spesso tra 0.5 e 1.0 U.I. per Kg di peso corporeo. La richiesta metabolica basale è compresa tra il 40 ed il 60% della richiesta totale quotidiana.
Normalmente Insuman Comb 15 viene iniettata per via sottocutanea 30 - 45 minuti prima di un pasto.

Passaggio a Insuman Comb 15

Un aggiustamento del dosaggio si rende necessario quando ai pazienti viene variato il tipo di insulina somministrato. Ciò avviene, per esempio, quando si passa da:
- un'insulina animale (specialmente un'insulina bovina) all'insulina umana (a causa della minore affinità dell'insulina umana per gli anticorpi anti-insulina; si pensa pure che l'insulina umana sia assorbita più rapidamente dalla zona di iniezione).
- una preparazione di insulina umana ad un'altra.
- un regime di insulina regolare pura a uno con insulina ritardo.

La necessità di adattare (ad esempio, ridurre) la dose può verificarsi immediatamente dopo la variazione da un tipo di insulina ad un altro. Alternativamente, questa necessità può emergere gradualmente, anche in un periodo di diverse settimane.

Nel passaggio da un'insulina animale ad una umana, la riduzione di dosaggio può essere necessaria in particolare nei pazienti che:
- erano già mantenuti precedentemente in un intervallo glicemico relativamente basso.
- presentano una tendenza all'ipoglicemia.
- hanno richiesto alte dosi di insulina per la presenza di anticorpi anti-insulina.

Un programma di monitoraggio metabolico particolarmente frequente è necessario nel periodo del passaggio da un tipo di insulina ad un altro e nelle prime settimane successive. In pazienti che richiedono alte dosi di insulina per la presenza di anticorpi anti-insulina, occorre considerare la necessità che tale passaggio avvenga sotto il controllo medico in ambiente ospedaliero o in ambiente similare.

Successiva ottimizzazione del dosaggio

Il miglioramento del controllo metabolico può causare una aumentata sensibilità all'insulina, determinando una ridotta richiesta di insulina. L'ottimizzazione del dosaggio può anche essere necessaria, per esempio, se
- varia il peso del paziente.
- varia lo stile di vita del paziente.
- sussistono altre circostanze che possono causare un'aumentata suscettibilità all'ipo- o iperglicemia (vedi punto 4.4).

Il dosaggio può anche essere ottimizzato durante malattie intercorrenti (vedi 4.4).

Somministrazione

Insuman Comb 15 contiene 40 U.I. di insulina per ml di sospensione. **Devono essere utilizzate siringhe apposite per questa concentrazione di insulina (40 U.I. per ml).** Le siringhe non devono contenere altri farmaci o residui (per esempio, tracce di eparina).
Insuman Comb 15 deve essere somministrata per iniezione sottocutanea profonda. In linea generale, Insuman Comb 15 può anche essere somministrata per via intramuscolare.
Dopo iniezione intramuscolare, l'inizio dell'attività è leggermente più rapida e la durata dell'azione è leggermente più breve che dopo iniezione sottocutanea.
Insuman Comb 15 non deve mai essere iniettata per via endovenosa.
L'insulina non è in grado di abbassare significativamente i livelli glicemici se somministrata per via orale.

L'assorbimento dell'insulina e di conseguenza la diminuzione dei livelli ematici di glucosio può variare secondo l'area di iniezione utilizzata (per esempio, la parete addominale rispetto all'area della coscia). Il paziente può quindi variare l'area di iniezione solo dopo aver consultato il medico **Tuttavia, i siti di iniezione all'interno dell'area di iniezione devono essere ruotati tra un'iniezione e la successiva.**

Miscele di insuline

Insuman Comb 15 può essere miscelata con tutte le insuline umane Hoechst, ma NON con quelle specificatamente destinate all'uso in pompe per insulina. Insuman Comb 15 NON deve anche essere miscelata con insuline di origine animale.

4.3 Controindicazioni

In linea generale, Insuman Comb 15 non deve essere somministrata a pazienti che sono allergici a questa insulina o ad uno degli eccipienti (vedi 6.1). Ci possono, tuttavia, essere casi in cui non è disponibile nessuna altra preparazione insulinica (ovvero meglio tollerata) e dove non è possibile in alcun modo evitare la somministrazione di insulina. In questi casi, la somministrazione di Insuman Comb 15 deve essere continuata solo sotto controllo e, se necessario, con un concomitante trattamento antiallergico.
Quando ad un paziente con allergia ad insulina animale si somministra Insuman Comb 15, è possibile osservare reazioni crociate immunologiche fra insulina umana ed animale. Inoltre, in casi di allergia ad insulina animale occorre eseguire un test intradermico prima di somministrare Insuman Comb 15.

L'insulina non deve essere somministrata in caso di ipoglicemia imminente o manifesta.

Uno stretto controllo glicemico con aumentato rischio di ipoglicemia può essere controindicato nei pazienti con significativa stenosi coronarica o dei vasi sanguigni che irrorano il cervello (rischio di complicanze cardiache o cerebrali dell'ipoglicemia) così come nei pazienti con retinopatia proliferativa, specie se non trattata con il laser (rischio di amaurosi conseguente all'ipoglicemia).

Insuman Comb 15 non deve essere somministrata per via endovenosa e non deve essere utilizzata con pompe di infusione o con pompe per insulina esterne o impiantabili.

4.4 Speciali avvertenze e opportune precauzioni d'impiego

Speciali avvertenze

<u>Iperglicemia</u>

Un aumento dei livelli ematici di glucosio, iperglicemia, chetoacidosi così come stati di iperosmolarità possono intervenire, per esempio, se
- le dosi di insulina sono troppo basse rispetto alle quantità di carboidrati assunti con la dieta.
- l'effetto dell'insulina risulta diminuito (per esempio, a causa di una non corretta conservazione).
- l'esercizio fisico è ridotto.
- la sensibilità all'insulina è ridotta a causa di stress emotivi o fisici dovuti, per esempio, ad un trauma, un intervento chirurgico, un'infezione febbrile o altra patologia.
- vengono somministrati contemporaneamente farmaci con effetto iperglicemico.

Segni e sintomi di uno squilibrio metabolico iperglicemico includono sete, poliuria, glicosuria, chetonuria, astenia, disidratazione cutanea, arrossamento del viso, anoressia, ipotensione e tachicardia. In particolare devono essere immediatamente presi in considerazione sintomi quali il vomito, il dolore addominale, la respirazione profonda rapida, sonnolenza e coma, con concomitante chetoacidosi. Un peggioramento del controllo metabolico può essere pericoloso per la vita.
In relazione alla disponibilità di insulina, la chetoacidosi si può manifestare entro ore o giorni. Non appena si manifestano segni e sintomi di un possibile peggioramento del controllo metabolico occorre valutare il glucosio ematico ed i chetoni urinari e, se necessario, deve essere iniziato immediatamente un trattamento.

<u>Ipoglicemia</u>

Si può osservare uno stato di ipoglicemia qualora le dosi di insulina risultassero troppo alte rispetto alla reale necessità.

Segni e sintomi neurologici di ipoglicemia comprendono emicrania, fame insaziabile, nausea, vomito, apatia, sonnolenza, disturbi del sonno, inquietudine, aggressività, difficoltà di concentrazione e di reazioni, umore depresso, confusione, difficoltà di parola, afasia, disordini della vista, tremore, paresi, disturbi sensoriali, sensazione di formicolio e di intorpidimento della bocca, vertigini, perdita dell'autocontrollo, debolezza, delirio, convulsioni, sopore, perdita della conoscenza fino ad arrivare al coma, respiro superficiale, bradicardia. Il quadro clinico di un grave

attacco ipoglicemico può assomigliare a quello di un insulto cerebro-vascolare. La maggior parte dei pazienti con un buon controllo glicemico può presentare lievi episodi ipoglicemici senza sperimentare gravi sintomi di neuroglicopenia.
In molti pazienti, i segni e i sintomi neurologici di ipoglicemia sono preceduti da segni di contro-regolazione di tipo adrenergico. In linea generale, più rapido e profondo è l'abbassamento della glicemia, più marcato si presenta il fenomeno della contro-regolazione e della relativa sintomatologia. Questi comprendono sudorazione, cute umida, ansia, tachicardia, ipertensione, palpitazioni, angina pectoris e aritmia cardiaca.

Attacchi ipoglicemici gravi, specialmente se sono ricorrenti, possono determinare un danno neurologico. Episodi ipoglicemici prolungati e gravi possono avere un esito fatale.

I sintomi di allarme dell' ipoglicemia possono essere diversi, meno evidenti o assenti:
- dopo un precedente episodio ipoglicemico.
- pazienti con marcato miglioramento del controllo glicemico, ad esempio con trattamento insulinico intensivo (vedi anche sotto 'Opportune precauzioni d'impiego').
- nei casi in cui l'ipoglicemia si sviluppi gradualmente.
- nei pazienti anziani.
- nel caso di una neuropatia autonomica.
- in pazienti con una lunga storia di diabete.
- in pazienti che soffrono di disturbi psichiatrici.
- in pazienti che ricevono contemporaneamente alcuni altri trattamenti farmacologici (vedi il paragrafo 4.5).

Se si osservano valori di emoglobina glicosilata normali o anche diminuiti occorre pensare che siano avvenuti episodi ricorrenti, non riconosciuti di ipoglicemia, specialmente notturni.

Il rischio di ipoglicemia è elevato
- all'inizio del trattamento insulinico.
- nel passaggio ad un diverso tipo di insulina.
- in pazienti vicini ad un normale controllo glicemico.
- in pazienti con marcate fluttuazioni dei livelli di glucosio ematico.

La probabilità di ipoglicemia è maggiore in pazienti che in passato hanno avuto episodi ipoglicemici severi.

Un grande numero di fattori aumenta la suscettibilità all'ipoglicemia. Questi includono:
- un inappropriato dosaggio insulinico, dosi troppo alte, errori nella somministrazione.
- la mancata cooperazione del paziente (particolarmente negli anziani: incapacità a cooperare).
- pasti omessi, pasti più piccoli dell'usuale, variazioni nella dieta.
- vomito, diarrea.
- consumo di alcool (motivo: riduzione della gluconeogenesi), particolarmente se a digiuno.
- esercizio fisico non abituale, aumentato o prolungato.
- diminuita o ridotta consapevolezza dei sintomi segnali di ipoglicemia.
- migliorata sensibilità all'insulina, per esempio, per superamento dei fattori di stress.
- funzionalità renale variata (ragione: minor richiesta di insulina per un ridotto metabolismo insulinico). Nei pazienti anziani, il progressivo deterioramento della funzionalità renale può determinare una diminuzione della richiesta di insulina.
- severa diminuzione della funzionalità epatica (motivo: riduzione della gluconeogenesi, ridotto metabolismo insulinico con conseguente riduzione della domanda di insulina).
- disordini non compensati del sistema endocrino riguardanti il metabolismo dei carboidrati o della contro-regolazione dell'ipoglicemia (per esempio, nell'ipotiroidismo e nell'insufficienza ipofisaria anteriore o surrenalica).
- co-somministrazione di farmaci ad attività ipoglicemica.
- variazione dell'area di iniezione (motivo: differente assorbimento).

Alcuni fattori possono richiedere un particolare monitoraggio e necessitare di un'ottimizzazione del dosaggio.

L'ipoglicemia può normalmente essere corretta con un'immediata assunzione di carboidrati. Allo scopo di permetterne una pronta correzione, i pazienti devono sempre avere con loro almeno 20 g di glucosio.

Opportune precauzioni d'impiego

Ai pazienti deve essere spiegato come aspirare la dose corretta e miscelare le insuline (se necessario). Devono inoltre essere istruiti sulle norme igieniche e sulle corrette tecniche di iniezione ed infine essere informati dell'importanza di ruotare i siti di iniezione.
Il trattamento insulinico richiede una costante vigilanza per il rischio di iper- e ipoglicemia. I pazienti ed i loro familiari devono sapere come comportarsi in caso di iper- o ipoglicemia anche sospetta e quando occorre avvisare il medico.
Se il controllo glicemico non è ottimale, o se il paziente mostra una tendenza ad episodi iperglicemici o ipoglicemici, è necessario rivedere i siti e le tecniche di iniezione, la manualità e la funzionalità del dispositivo di iniezione, così come la dieta e tutti gli altri fattori che possono determinare iper- o ipoglicemia prima di effettuare variazioni della dose di insulina.

Ipoglicemia

Pazienti per i quali il controllo glicemico si è mostrato decisamente migliorato (ad esempio, dopo terapia insulinica intensiva) possono anche non mostrare alcuni o tutti i sintomi tipici di ipoglicemia. Ciò può avvenire quando si hanno modesti decrementi nei valori di glicemia tali da provocare uno stato ipoglicemico che a sua volta determina solo una debole reazione contro-regolatoria adrenergica. Questi pazienti possono quindi presentare un'ipoglicemia grave con perdita di conoscenza senza che ciò possa essere riconosciuto immediatamente e si abbia modo e tempo per prevenirlo.

Ai pazienti deve essere spiegato come riconoscere i sintomi di allarme e come intervenire. I pazienti con sintomi di allarme adrenergici deboli o assenti devono essere istruiti al fine di riconoscere i sintomi neurologici di ipoglicemia allo stadio iniziale. In molti pazienti che non sono capaci di identificare in modo affidabile i sintomi tipici un incremento dell'autocontrollo glicemico può essere sufficiente a ridurre il rischio di ipoglicemia. In alcuni pazienti, tuttavia, può essere appropriato avere un controllo glicemico meno stretto, e può essere necessario modificare lo stile di vita (ad esempio, evitare situazioni che sono potenzialmente pericolose per loro stessi o per altri).

Retinopatia diabetica

Nei pazienti con retinopatia diabetica si raccomanda di evitare una repentina normalizzazione dei valori metabolici. In tal caso, la retinopatia potrebbe peggiorare temporaneamente. Vedi punto 4.3.

Malattie intercorrenti

Malattie intercorrenti necessitano di un monitoraggio metabolico intensificato. In molti casi i tests delle urine per i chetoni sono indicativi, e spesso è necessario modificare la dose di insulina. La domanda di insulina risulta spesso aumentata. Deve essere mantenuto un apporto di carboidrati anche se i pazienti mangiano poco o non mangiano oppure vomitano etc. L'insulina non deve mai essere completamente sospesa.
I pazienti devono informare i loro medici curanti qualora intervenga un'altra malattia, ed anche altri medici che dovessero avere in cura i pazienti devono essere informati della presenza di diabete e del trattamento corrente.

Viaggi

Prima di iniziare un viaggio occorre chiarire tutte le necessità legate alla terapia diabetica, ad esempio

- approvvigionamento di insulina, capacità di richiedere le preparazioni di insulina nel paese di destinazione, conservazione dell'insulina.
- approvvigionamento dei materiali per effettuare il monitoraggio metabolico e per praticare le iniezioni.
- dosaggio dell'insulina durante il viaggio, cambiamento dell'ora secondo le zone geografiche interessate.
- rischi possibili di nuove malattie.

4.5 Interazioni con altri medicinali e interazioni di qualsiasi altro genere

La somministrazione concomitante di alcuni farmaci può aumentare l'effetto ipoglicemizzante e sulla suscettibilità all'ipoglicemia, per cui è necessaria una ottimizzazione del dosaggio. Questi farmaci comprendono:
altri farmaci antidiabetici orali (nel diabete di tipo II); ACE inibitori; acido acetilsalicilico e altri salicilati come l'acido para-amminosalicilico (specialmente ad alte dosi; a dosaggi tossici, inoltre, si ha un aumento del glucosio ematico); amfetamine; antibiotici sulfamidici; cibenzoline; ciclofosfamide; disopiramide; fenfluramina; fenossibenzamina; fentolamina; fibrati; fluoxetina; guanetidina; ifosfamide; MAO inibitori; pentossifillina; perexilina; propoxifene; somatostatina e analoghi della somatostatina; steroidi anabolizzanti ed ormoni sessuali maschili; tetracicline; tritoqualina; trofosfamide.

Altri farmaci possono ridurre l'effetto ipoglicemizzante e aumentare la tendenza all'iperglicemia. L'ottimizzazione del dosaggio insulinico può divenire necessario anche in tali casi. Questi farmaci comprendono:
acido nicotinico in alte dosi; ACTH (corticotropina); barbiturici; corticosteroidi; danazolo; diazossido; diuretici; doxazosina; eparina; epinefrina (adrenalina), salbutamolo, terbutalina e altri agenti simpatico-mimetici; estrogeni e progestinici; fenitoina; fenotiazina; glucagone; isoniazide; lassativi compresa la fenolftaleina dopo uso prolungato (a causa di un decremento dei livelli sierici di potassio); ormoni tiroidei; prazosin; somatotropina.

Clonidina, reserpina e sali di litio possono potenziare o ridurre gli effetti del controllo del glucosio ematico da parte dell'insulina. La pentamidina può causare ipoglicemia, a volte seguita da iperglicemia.

I beta-bloccanti diminuiscono la tolleranza al glucosio e, in pazienti con diabete mellito, ciò può causare un'alterazione del controllo metabolico. Inoltre i beta-bloccanti aumentano la tendenza all'ipoglicemia (motivo: alterazione della contro-regolazione).

Sotto l'effetto di farmaci simpaticolitici come beta-bloccanti, clonidina, guanitidina e reserpina, i segni di contro-regolazione adrenergica possono essere ridotti o assenti.

L'alcool può provocare un incremento dei livelli di glicemia. Una grande quantità di alcool può ridurre la gluconeogenesi e quindi aumentare il rischio di ipoglicemia. Deve essere preso in considerazione il contenuto in carboidrati di una bevanda alcolica.

4.6 Uso durante la gravidanza e l'allattamento

Gravidanza

Se non trattato durante la gravidanza, il diabete mellito costituisce un rischio durante lo sviluppo intrauterino. La terapia diabetica deve quindi essere continuata durante la gravidanza.

L'insulina non attraversa la barriera placentare. Sia l'ipoglicemia sia l'iperglicemia aumentano il rischio di malformazioni fetali e della morte intra-uterina. L'iperglicemia aumenta il rischio di macrosomia (quest'ultima porta ad un incremento del rischio di parto distocico). Occorre quindi prestare molta attenzione al controllo glicemico e al monitoraggio metabolico durante la gravidanza e le pazienti devono informare i loro medici se pensano di iniziare una gravidanza o sono già in gravidanza.
Le quantità di insulina richieste variano durante la gravidanza e necessariamente dovrà essere ottimizzato il dosaggio. La quantità necessaria diminuisce nel primo trimestre di gravidanza e aumenta nell'ultimo periodo (generalmente a partire dal secondo trimestre). Immediatamente dopo il parto, la quantità di insulina necessaria diminuisce rapidamente (aumenta il rischio di ipoglicemia).

Non si ha esperienza con l'uso di Insuman Comb 15 in gravidanza.

Allattamento

Non ci sono controindicazioni all'uso di Insuman Comb 15 durante l'allattamento. Le donne che allattano possono richiedere un aggiustamento del dosaggio insulinico e della dieta.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare e sull'uso di macchine

La capacità del paziente di concentrarsi e reagire può mutare a causa di ipoglicemia o iperglicemia o anche, per esempio, per una diminuzione della vista (vedi il paragrafo 4.8). Ciò può essere un rischio in situazioni dove queste caratteristiche sono di particolare importanza (ad esempio, guidando un'auto o lavorando con delle macchine).

4.8 Effetti indesiderati

Ipoglicemia

L'ipoglicemia può essere causata da una dose di insulina maggiore di quella richiesta. Vedere anche paragrafo 4.4.

Occhi

Una variazione marcata del controllo glicemico può causare un peggioramento temporaneo della vista (motivo: temporanea alterazione nella imbibizione e quindi nell'indice di rifrazione del cristallino, dovuta ai valori di glucosio ematico).
Una repentina normalizzazione della glicemia può causare un peggioramento temporaneo della retinopatia. Nei pazienti con retinopatia proliferativa, in particolare se non trattati con laser, attacchi ipoglicemici gravi possono causare amaurosi.

Lipoipertrofia, lipoatrofia

La lipoipertrofia può presentarsi nella zona di inoculo come effetto lipogenico locale dell'insulina; la lipoatrofia può essere il risultato di reazioni infiammatorie croniche locali. In entrambi i casi, l'assorbimento locale di insulina può essere diminuito. La rotazione continua del sito di iniezione all'interno di una determinata area può contribuire a ridurre o ad abolire queste reazioni.

Reazioni di ipersensibilità

Si può verificare l'arrossamento non specifico e transitorio nel sito di iniezione. In rari casi, le reazioni di ipersensibilità locali di tipo immediato o ritardato (ad esempio reazioni di Arthus) possono essere dovute all'insulina o agli altri eccipienti. Esse possono manifestarsi come prurito locale, papule, eritema, indurimento o un insolito intenso dolore nel sito di inoculazione, ma anche come noduli cutanei o sottocutanei. Tali reazioni di ipersensibilità possono anche diffondersi nell'area circostante il sito di iniezione.
Reazioni di ipersensibilità generalizzate di tipo immediato all'insulina o a qualsiasi altro eccipiente sono molto rare. Possono essere accompagnate, per esempio, da reazioni epidermiche sistemiche, angioedema, broncospasmo, ipotensione e shock con pericolo per la vita. Se tali reazioni avvenissero, è necessario cambiare la preparazione insulinica o attuare una desensibilizzazione (vedi punto 4.3).

Altre reazioni

La somministrazione di insulina può determinare la formazione di anticorpi anti-insulina. In rari casi la presenza di tali anticorpi può richiedere un aggiustamento del dosaggio al fine di correggere una tendenza all'iperglicemia o all'ipoglicemia.
L'insulina può causare una ritenzione di sodio ed edema, particolarmente se è stato migliorato un precedente cattivo controllo metabolico con una terapia insulinica intensiva.
Come conseguenza di una ipoglicemia acuta di grado relativamente elevato (ad esempio nel trattamento di chetoacidosi o di una condizione di iperglicemia-iperosmolare) si possono manifestare ipokaliemia (con possibili complicazioni cardiache) o edema cerebrale.

4.9 Sovradosaggio

Sintomi

Un sovradosaggio di insulina può determinare una grave e talvolta persistente e pericolosa ipoglicemia.

Misure

Se il paziente è conscio deve immediatamente assumere da 10 a 20 g di glucosio (o una quantità equivalente di un altro zucchero) e ripeterlo se necessario circa ogni 20 minuti. Inoltre, devono essere somministrati carboidrati ad azione prolungata.
Se il paziente non è cosciente, occorre somministrare per via intramuscolare 1 mg di glucagone. Non vi è un rischio rilevante confrontato con il beneficio previsto nell'iniettare il glucagone anche nel caso in cui l'ipoglicemia non sia certa.Tale trattamento non può essere tuttavia praticato dopo un elevato consumo di alcool (in tal caso il glucagone non può esercitare un effetto adeguato).
Come alternativa al glucagone o se l'iniezione di glucagone non è sufficiente a ristabilire immediatamente il controllo metabolico, agli adulti possono essere somministrati per via endovenosa da 20 a 30 ml di una soluzione di glucosio al 30 - 50% e questa dose può essere ripetuta quando necessario. Nei bambini la dose è ridotta in funzione del peso corporeo.

Se l'ipoglicemia è grave o di lunga durata è normalmente necessario che l'iniezione di glucagone e/o di glucosio sia seguita da un'infusione di una soluzione di glucosio a più bassa concentrazione (mentre simultaneamente si monitora il valore della glicemia) per prevenire il ripetersi della ipoglicemia. Inoltre, può essere ripetuta la somministrazione di glucagone (i.m. o s.c.). Nei bambini, a causa del possibile rischio di danno da iperglicemia, il glucosio deve essere somministrato con estrema cautela e nel contempo devono essere monitorati i livelli di glucosio ematico.
Una volta che il paziente ha ripreso conoscenza, devono essere somministrati oralmente i carboidrati a lunga azione al fine di prevenire una ipoglicemia.

E' necessario un attento monitoraggio fino a quando non si è stabilito che il paziente è fuori pericolo. Occorre ricordare che l'ipoglicemia può ripresentarsi dopo un iniziale recupero e che i sintomi soggettivi tipici di una seconda crisi ipoglicemica possono essere diversi, deboli o assenti.
L'ospedalizzazione può essere necessaria in alcune circostanze, anche come misura precauzionale. Può anche essere necessario un monitoraggio e un trattamento in terapia intensiva.

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica. Agente antidiabetico. Codice ATC: A10AD01 Insulina umana ad azione intermedia combinata con insulina ad azione rapida.

Meccanismo d'azione

Insulina
- riduce i livelli di glucosio ematico e determina effetti anabolici mentre riduce gli effetti catabolici.
- aumenta il trasporto di glucosio all'interno delle cellule così come la formazione di glicogeno nei muscoli e nel fegato e migliora l'utilizzazione del piruvato. Inibisce la glicogenolisi e la gluconeogenesi.
- incrementa la lipogenesi nel fegato e nel tessuto adiposo e inibisce la lipolisi.
- promuove il richiamo intracellulare di aminoacidi e promuove la sintesi proteica.
  aumenta il richiamo di potassio a livello intracellulare.

Caratteristiche farmacodinamiche

Insuman Comb 15 (sospensione di insulina isofano bifasica con insulina disciolta al 15%) è un'insulina con inizio di attività graduale e lunga durata d'azione. Dopo somministrazione sottocutanea l'inizio dell'attività si manifesta in circa 30 - 60 minuti; la fase di massima attività è compresa tra 2 e 4 ore dopo l'iniezione, con una durata di azione tra 11 e 20 ore.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Nei soggetti sani, l'emivita sierica dell'insulina è di circa 4 - 6 minuti. Essa risulta più prolungata nei pazienti con grave insufficienza renale. Tuttavia va sottolineato che la farmacocinetica dell'insulina non riflette la sua azione metabolica.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

La tossicità acuta è stata studiata nei ratti dopo somministrazione sottocutanea. Non è stato rilevato alcun evidente effetto tossico. Studi sugli effetti farmacodinamici dopo somministrazione sottocutanea nel coniglio e nel cane hanno evidenziato le reazioni ipoglicemiche attese.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Protamina solfato, m-cresolo, fenolo, cloruro di zinco, sodio diidrogeno fosfato biidrato, glicerolo, sodio idrossido, acido cloridrico, acqua per preparazioni iniettabili.

6.2 Incompatibilità

Come tutte le preparazioni di insulina, Insuman Comb 15 non deve essere miscelata con soluzioni che contengano agenti riducenti come i tioli ed i solfiti. Occorre inoltre ricordare che
- i cristalli di protamina insulina precipitano ad un range di pH acido.
- la parte solubile dell'insulina precipita ad un pH nel range di 4.5 - 6.5.

Per quanto riguarda la miscelabilità e l'incompatibilità con altre insuline vedere il punto 4.2.
Occorre fare attenzione che alcool o altri disinfettanti non siano presenti nelle sospensioni di insulina.

6.3 Periodo di stabilità

A patto che le condizioni di conservazione per lunghi periodi descritte al punto 6.4 siano rispettate, il prodotto in confezionamento integro ha una validità di 2 anni. La data di scadenza è riportata sulla scatola e sulla etichetta della fiala.
Una volta aperta, la fiala può essere utilizzata fino a 4 settimane a patto che le condizioni di conservazione indicate al punto 6.4 siano rispettate.
Occorre ricordare che la data della prima utilizzazione della fiala dovrebbe essere annotata sull'etichetta.

6.4 Speciali precauzioni per la conservazione

Condizioni di conservazione a lungo termine: Insuman Comb 15 deve essere mantenuta al riparo dalla luce diretta a una temperatura temperature compresa fra +2°C e +8°C (ad esempio nel frigorifero). Insuman Comb 15 non deve essere congelata; occorre assicurarsi che il contenitore non sia in contatto direttamente con il compartimento congelatore o con pacchi congelati.
Condizioni di conservazione durante l'uso: Una volta usata la fiala può essere conservata a temperatura fino a + 25°C, ma lontano da una fonte di calore o luce diretta.

6.5 Natura e contenuto della confezione

Una fiala da 10 ml (incolore con vetro di tipo I) con una capsula in alluminio ghierata con inserita una guarnizione (gomma clorobutilica di tipo I grigia) e con un cappuccio a strappo (polipropilene). Contenuto: 10 ml di sospensione corrispondenti a 400 U.I. di insulina.
Sono disponibili confezioni da 1 e da 5 fiale.

6.6 Istruzioni per l'impiego/la manipolazione e per l'eliminazione del medicinale inutilizzato o degli scarti del suddetto medicinale (se necessario)

Prima di aspirare l'insulina dalla fiala la prima volta, togliere la capsula di protezione in plastica. Immediatamente prima di aspirare dalla fiala con la siringa, l'insulina deve essere risospesa. Per effettuare questa manovra occorre ruotare la fiala ponendola in diagonale fra il palmo delle mani.

Non agitare la fiala vigorosamente poiché ciò può determinare delle variazioni nella sospensione (può portare ad un aspetto brinato; vedi oltre) e provocare la formazione di schiuma. La schiuma può interferire con la corretta misurazione della dose.

Dopo aver risospeso, il liquido deve apparire uniformemente lattiginoso. Insuman Comb 15 non può essere utilizzata se questa manovra non ha esito positivo, per esempio se la sospensione rimane limpida, o se si formano piccoli grumi, particelle o fiocchi nell'insulina o bastoncini sulla parete o sul fondo della fiala. Queste situazioni danno talvolta alla fiala una apparenza brinata.
In questi casi, deve essere utilizzata una nuova fiala il cui contenuto abbia un aspetto uniforme ed il paziente deve informare il medico o il farmacista. E' necessario cambiare fiala e informare il medico e il farmacista se il fabbisogno di insulina cambia sostanzialmente.

Miscele di insulina

Se devono essere aspirate due differenti insuline in una singola siringa, si raccomanda di aspirare prima l'insulina ad azione pronta per prevenire la contaminazione della fiala con la preparazione ritardo. E' opportuno iniettare immediatamente dopo la miscelazione.
Non devono essere mescolate insuline con differenti concentrazioni (ad esempio, 100 U.I. per ml e 40 U.I. per ml).

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Hoechst AG, D-65926 Frankfurt am Main, Germania

8. NUMERO DI ISCRIZIONE NEL REGISTRO COMUNITARIO DEI MEDICINALI

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE / DEL RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Insuman Comb 25 100 U.I./ml in fiale

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Insuman Comb 25 è una sospensione bifasica di insulina isofano con 25% di insulina regolare e 75% di insulina isofano. Ogni ml di Insuman Comb 25 contiene 100 U.I. di insulina umana. Ogni fiala contiene 5 ml, equivalenti a 500 U.I. di insulina.
Ogni U.I. (Unità Internazionale) corrisponde a 0,035 mg di insulina umana anidra.
L'insulina umana contenuta in Insuman Comb 25 è prodotta con DNA ricombinante utilizzando ceppi di *Escherichia coli* K 12.

3. FORMA FARMACEUTICA

Sospensione iniettabile in fiale. Per somministrazione sottocutanea o intramuscolare.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Terapia del diabete mellito quando sia necessario un apporto insulinico.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Generalità

Il trattamento con Insuman Comb 25 deve essere iniziato e controllato da un medico.

I livelli ematici di glucosio attesi, le preparazioni di insulina da utilizzare ed il dosaggio di insulina (dosi e tempi di somministrazione) devono essere determinati individualmente e modificati secondo la dieta, l'attività fisica e lo stile di vita del singolo paziente.
Il rischio di ipoglicemia deve essere tenuto in considerazione qualora sia necessario mantenere normali livelli di glucosio ematico. La terapia insulinica necessita generalmente di un'appropriata educazione del paziente e di un auto-monitoraggio. E' necessario stabilire se e come il paziente sia in grado di gestire il proprio trattamento insulinico e di monitorare il controllo metabolico.

Le dosi individuali di insulina dipendono dalle determinazioni della glicemia come pure dall'attività fisica del paziente e dall' apporto di carboidrati.
Il medico curante deve istruire il paziente circa la frequenza ed i tempi delle misurazioni della glicemia, e sulla necessità e le modalità delle eventuali misurazioni della glicosuria e dei corpi chetonici urinari. Viene pure consigliato di monitorare il controllo metabolico attraverso determinazioni regolari della emoglobina glicosilata (vedi anche il punto 4.4.).

Deve essere tenuto in considerazione, in particolare durante la terapia insulinica per via intramuscolare o sottocutanea, che l'assorbimento dell'insulina è soggetto a fattori fisiologici ed esterni (ad esempio, la perfusione tissutale, l'esercizio fisico, la temperatura).
I pazienti devono essere aggiornati sul comportamento da tenere in caso non sia assunto il dosaggio prescritto, sia stata somministrata inavvertitamente una dose di insulina troppo elevata o sia stata omessa un'intera dose di insulina o ancora se essi devono saltare un pasto o se non possono assumere cibo agli intervalli previsti.

Dosi giornaliere e tempi di somministrazione

Non ci sono regole fisse per il dosaggio dell'insulina. Tuttavia, la richiesta giornaliera media di insulina varia spesso tra 0.5 e 1.0 U.I. per Kg di peso corporeo. La richiesta metabolica basale è compresa tra il 40 ed il 60% della richiesta totale quotidiana.
Normalmente Insuman Comb 25 viene iniettata per via sottocutanea 30 - 45 minuti prima di un pasto.

Passaggio a Insuman Comb 25

Un aggiustamento del dosaggio si rende necessario quando ai pazienti viene variato il tipo di insulina somministrato. Ciò avviene, per esempio, quando si passa da:
- un'insulina animale (specialmente un'insulina bovina) all'insulina umana (a causa della minore affinità dell'insulina umana per gli anticorpi anti-insulina; si pensa pure che l'insulina umana sia assorbita più rapidamente dalla zona di iniezione).
- una preparazione di insulina umana ad un'altra.
- un regime di insulina regolare pura a uno con insulina ritardo.

La necessità di adattare (ad esempio, ridurre) la dose può verificarsi immediatamente dopo la variazione da un tipo di insulina ad un altro. Alternativamente, questa necessità può emergere gradualmente, anche in un periodo di diverse settimane.

Nel passaggio da un'insulina animale ad una umana, la riduzione di dosaggio può essere necessaria in particolare nei pazienti che:
- erano già mantenuti precedentemente in un intervallo glicemico relativamente basso.
- presentano una tendenza all'ipoglicemia.
- hanno richiesto alte dosi di insulina per la presenza di anticorpi anti-insulina.

Un programma di monitoraggio metabolico particolarmente frequente è necessario nel periodo del passaggio da un tipo di insulina ad un altro e nelle prime settimane successive. In pazienti che richiedono alte dosi di insulina per la presenza di anticorpi anti-insulina, occorre considerare la necessità che tale passaggio avvenga sotto il controllo medico in ambiente ospedaliero o in ambiente similare.

Successiva ottimizzazione del dosaggio

Il miglioramento del controllo metabolico può causare una aumentata sensibilità all'insulina, determinando una ridotta richiesta di insulina. L'ottimizzazione del dosaggio può anche essere necessaria, per esempio, se
- varia il peso del paziente.
- varia lo stile di vita del paziente.
- sussistono altre circostanze che possono causare un'aumentata suscettibilità all'ipo- o iperglicemia (vedi punto 4.4).

Il dosaggio può anche essere ottimizzato durante malattie intercorrenti (vedi 4.4).

Somministrazione

Insuman Comb 25 contiene 100 U.I. di insulina per ml di sospensione. **Devono essere utilizzate siringhe apposite per questa concentrazione di insulina (100 U.I. per ml).** Le siringhe non devono contenere altri farmaci o residui (per esempio, tracce di eparina).
Insuman Comb 25 deve essere somministrata per iniezione sottocutanea profonda. In linea generale, Insuman Comb 25 può anche essere somministrata per via intramuscolare.
Dopo iniezione intramuscolare, l'inizio dell'attività è leggermente più rapida e la durata dell'azione è leggermente più breve che dopo iniezione sottocutanea.
Insuman Comb 25 non deve mai essere iniettata per via endovenosa.
L'insulina non è in grado di abbassare significativamente i livelli glicemici se somministrata per via orale.

L'assorbimento dell'insulina e di conseguenza la diminuzione dei livelli ematici di glucosio può variare secondo l'area di iniezione utilizzata (per esempio, la parete addominale rispetto all'area della coscia). Il paziente può quindi variare l'area di iniezione solo dopo aver consultato il medico. **Tuttavia, i siti di iniezione all'interno dell'area di iniezione devono essere ruotati tra un'iniezione e la successiva.**

Miscele di insuline

Insuman Comb 25 può essere miscelata con tutte le insuline umane Hoechst, ma NON con quelle specificatamente destinate all'uso in pompe per insulina. Insuman Comb 25 NON deve anche essere miscelata con insuline di origine animale.

4.3 Controindicazioni

In linea generale, Insuman Comb 25 non deve essere somministrata a pazienti che sono allergici a questa insulina o ad uno degli eccipienti (vedi 6.1). Ci possono, tuttavia, essere casi in cui non è disponibile nessuna altra preparazione insulinica (ovvero meglio tollerata) e dove non è possibile in alcun modo evitare la somministrazione di insulina. In questi casi, la somministrazione di Insuman Comb 25 deve essere continuata solo sotto controllo e, se necessario, con un concomitante trattamento antiallergico.
Quando ad un paziente con allergia ad insulina animale si somministra Insuman Comb 25, è possibile osservare reazioni crociate immunologiche fra insulina umana ed animale. Inoltre, in casi di allergia ad insulina animale occorre eseguire un test intradermico prima di somministrare Insuman Comb 25.

L'insulina non deve essere somministrata in caso di ipoglicemia imminente o manifesta.

Uno stretto controllo glicemico con aumentato rischio di ipoglicemia può essere controindicato nei pazienti con significativa stenosi coronarica o dei vasi sanguigni che irrorano il cervello (rischio di complicanze cardiache o cerebrali dell'ipoglicemia) così come nei pazienti con retinopatia proliferativa, specie se non trattata con il laser (rischio di amaurosi conseguente all'ipoglicemia).

Insuman Comb 25 non deve essere somministrata per via endovenosa e non deve essere utilizzata con pompe di infusione o con pompe per insulina esterne o impiantabili.

4.4 Speciali avvertenze e opportune precauzioni d'impiego

Speciali avvertenze

Iperglicemia

Un aumento dei livelli ematici di glucosio, iperglicemia, chetoacidosi così come stati di iperosmolarità possono intervenire, per esempio, se

- le dosi di insulina sono troppo basse rispetto alle quantità di carboidrati assunti con la dieta.
- l'effetto dell'insulina risulta diminuito (per esempio, a causa di una non corretta conservazione).
- l'esercizio fisico è ridotto.
- la sensibilità all'insulina è ridotta a causa di stress emotivi o fisici dovuti, per esempio, ad un trauma, un intervento chirurgico, un'infezione febbrile o altra patologia.
- vengono somministrati contemporaneamente farmaci con effetto iperglicemico.

Segni e sintomi di uno squilibrio metabolico iperglicemico includono sete, poliuria, glicosuria, chetonuria, astenia, disidratazione cutanea, arrossamento del viso, anoressia, ipotensione e tachicardia. In particolare devono essere immediatamente presi in considerazione sintomi quali il vomito, il dolore addominale, la respirazione profonda rapida, sonnolenza e coma, con concomitante chetoacidosi. Un peggioramento del controllo metabolico può essere pericoloso per la vita.
In relazione alla disponibilità di insulina, la chetoacidosi si può manifestare entro ore o giorni. Non appena si manifestano segni e sintomi di un possibile peggioramento del controllo metabolico occorre valutare il glucosio ematico ed i chetoni urinari e, se necessario, deve essere iniziato immediatamente un trattamento.

Ipoglicemia

Si può osservare uno stato di ipoglicemia qualora le dosi di insulina risultassero troppo alte rispetto alla reale necessità.

Segni e sintomi neurologici di ipoglicemia comprendono emicrania, fame insaziabile, nausea, vomito, apatia, sonnolenza, disturbi del sonno, inquietudine, aggressività, difficoltà di concentrazione e di reazioni, umore depresso, confusione, difficoltà di parola, afasia, disordini della vista, tremore, paresi, disturbi sensoriali, sensazione di formicolio e di intorpidimento della bocca, vertigini, perdita dell'autocontrollo, debolezza, delirio, convulsioni, sopore, perdita della conoscenza fino ad arrivare al coma, respiro superficiale, bradicardia. Il quadro clinico di un grave

attacco ipoglicemico può assomigliare a quello di un insulto cerebro-vascolare. La maggior parte dei pazienti con un buon controllo glicemico può presentare lievi episodi ipoglicemici senza sperimentare gravi sintomi di neuroglicopenia.
In molti pazienti, i segni e i sintomi neurologici di ipoglicemia sono preceduti da segni di contro-regolazione di tipo adrenergico. In linea generale, più rapido e profondo è l'abbassamento della glicemia, più marcato si presenta il fenomeno della contro-regolazione e della relativa sintomatologia. Questi comprendono sudorazione, cute umida, ansia, tachicardia, ipertensione, palpitazioni, angina pectoris e aritmia cardiaca.

Attacchi ipoglicemici gravi, specialmente se sono ricorrenti, possono determinare un danno neurologico. Episodi ipoglicemici prolungati e gravi possono avere un esito fatale.

I sintomi di allarme dell' ipoglicemia possono essere diversi, meno evidenti o assenti:
- dopo un precedente episodio ipoglicemico.
- pazienti con marcato miglioramento del controllo glicemico, ad esempio con trattamento insulinico intensivo (vedi anche sotto 'Opportune precauzioni d'impiego').
- nei casi in cui l'ipoglicemia si sviluppi gradualmente.
- nei pazienti anziani.
- nel caso di una neuropatia autonomica.
- in pazienti con una lunga storia di diabete.
- in pazienti che soffrono di disturbi psichiatrici.
- in pazienti che ricevono contemporaneamente alcuni altri trattamenti farmacologici (vedi il paragrafo 4.5).

Se si osservano valori di emoglobina glicosilata normali o anche diminuiti occorre pensare che siano avvenuti episodi ricorrenti, non riconosciuti di ipoglicemia, specialmente notturni.

Il rischio di ipoglicemia è elevato
- all'inizio del trattamento insulinico.
- nel passaggio ad un diverso tipo di insulina.
- in pazienti vicini ad un normale controllo glicemico.
- in pazienti con marcate fluttuazioni dei livelli di glucosio ematico.

La probabilità di ipoglicemia è maggiore in pazienti che in passato hanno avuto episodi ipoglicemici severi.

Un grande numero di fattori aumenta la suscettibilità all'ipoglicemia. Questi includono:
- un inappropriato dosaggio insulinico, dosi troppo alte, errori nella somministrazione.
- la mancata cooperazione del paziente (particolarmente negli anziani: incapacità a cooperare).
- pasti omessi, pasti più piccoli dell'usuale, variazioni nella dieta.
- vomito, diarrea.
- consumo di alcool (motivo: riduzione della gluconeogenesi), particolarmente se a digiuno.
- esercizio fisico non abituale, aumentato o prolungato.
- diminuita o ridotta consapevolezza dei sintomi segnali di ipoglicemia.
- migliorata sensibilità all'insulina, per esempio, per superamento dei fattori di stress.
- funzionalità renale variata (ragione: minor richiesta di insulina per un ridotto metabolismo insulinico). Nei pazienti anziani, il progressivo deterioramento della funzionalità renale può determinare una diminuzione della richiesta di insulina.
- severa diminuzione della funzionalità epatica (motivo: riduzione della gluconeogenesi, ridotto metabolismo insulinico con conseguente riduzione della domanda di insulina).
- disordini non compensati del sistema endocrino riguardanti il metabolismo dei carboidrati o della contro-regolazione dell'ipoglicemia (per esempio, nell'ipotiroidismo e nell'insufficienza ipofisaria anteriore o surrenalica).
- co-somministrazione di farmaci ad attività ipoglicemica.
- variazione dell'area di iniezione (motivo: differente assorbimento).

Alcuni fattori possono richiedere un particolare monitoraggio e necessitare di un'ottimizzazione del dosaggio.

L'ipoglicemia può normalmente essere corretta con un'immediata assunzione di carboidrati. Allo scopo di permetterne una pronta correzione, i pazienti devono sempre avere con loro almeno 20 g di glucosio.

Opportune precauzioni d'impiego

Ai pazienti deve essere spiegato come aspirare la dose corretta e miscelare le insuline (se necessario). Devono inoltre essere istruiti sulle norme igieniche e sulle corrette tecniche di iniezione ed infine essere informati dell'importanza di ruotare i siti di iniezione.
Il trattamento insulinico richiede una costante vigilanza per il rischio di iper- e ipoglicemia. I pazienti ed i loro familiari devono sapere come comportarsi in caso di iper- o ipoglicemia anche sospetta e quando occorre avvisare il medico.
Se il controllo glicemico non è ottimale, o se il paziente mostra una tendenza ad episodi iperglicemici o ipoglicemici, è necessario rivedere i siti e le tecniche di iniezione, la manualità e la funzionalità del dispositivo di iniezione, così come la dieta e tutti gli altri fattori che possono determinare iper- o ipoglicemia prima di effettuare variazioni della dose di insulina.

Ipoglicemia

Pazienti per i quali il controllo glicemico si è mostrato decisamente migliorato (ad esempio, dopo terapia insulinica intensiva) possono anche non mostrare alcuni o tutti i sintomi tipici di ipoglicemia. Ciò può avvenire quando si hanno modesti decrementi nei valori di glicemia tali da provocare uno stato ipoglicemico che a sua volta determina solo una debole reazione contro-regolatoria adrenergica. Questi pazienti possono quindi presentare un'ipoglicemia grave con perdita di conoscenza senza che ciò possa essere riconosciuto immediatamente e si abbia modo e tempo per prevenirlo.

Ai pazienti deve essere spiegato come riconoscere i sintomi di allarme e come intervenire. I pazienti con sintomi di allarme adrenergici deboli o assenti devono essere istruiti al fine di riconoscere i sintomi neurologici di ipoglicemia allo stadio iniziale. In molti pazienti che non sono capaci di identificare in modo affidabile i sintomi tipici un incremento dell'autocontrollo glicemico può essere sufficiente a ridurre il rischio di ipoglicemia. In alcuni pazienti, tuttavia, può essere appropriato avere un controllo glicemico meno stretto, e può essere necessario modificare lo stile di vita (ad esempio, evitare situazioni che sono potenzialmente pericolose per loro stessi o per altri).

Retinopatia diabetica

Nei pazienti con retinopatia diabetica si raccomanda di evitare una repentina normalizzazione dei valori metabolici. In tal caso, la retinopatia potrebbe peggiorare temporaneamente. Vedi punto 4.3.

Malattie intercorrenti

Malattie intercorrenti necessitano di un monitoraggio metabolico intensificato. In molti casi i tests delle urine per i chetoni sono indicativi, e spesso è necessario modificare la dose di insulina. La domanda di insulina risulta spesso aumentata. Deve essere mantenuto un apporto di carboidrati anche se i pazienti mangiano poco o non mangiano oppure vomitano etc. L'insulina non deve mai essere completamente sospesa.
I pazienti devono informare i loro medici curanti qualora intervenga un'altra malattia, ed anche altri medici che dovessero avere in cura i pazienti devono essere informati della presenza di diabete e del trattamento corrente.

Viaggi

Prima di iniziare un viaggio occorre chiarire tutte le necessità legate alla terapia diabetica, ad esempio

- approvvigionamento di insulina, capacità di richiedere le preparazioni di insulina nel paese di destinazione, conservazione dell'insulina.
- approvvigionamento dei materiali per effettuare il monitoraggio metabolico e per praticare le iniezioni.
- dosaggio dell'insulina durante il viaggio, cambiamento dell'ora secondo le zone geografiche interessate.
- rischi possibili di nuove malattie.

4.5 Interazioni con altri medicinali e interazioni di qualsiasi altro genere

La somministrazione concomitante di alcuni farmaci può aumentare l'effetto ipoglicemizzante e sulla suscettibilità all'ipoglicemia, per cui è necessaria una ottimizzazione del dosaggio. Questi farmaci comprendono:
altri farmaci antidiabetici orali (nel diabete di tipo II); ACE inibitori; acido acetilsalicilico e altri salicilati come l'acido para-amminosalicilico (specialmente ad alte dosi; a dosaggi tossici, inoltre, si ha un aumento del glucosio ematico); amfetamine; antibiotici sulfamidici; cibenzoline; ciclofosfamide; disopiramide; fenfluramina; fenossibenzamina; fentolamina; fibrati; fluoxetina; guanetidina; ifosfamide; MAO inibitori; pentossifillina; perexilina; propoxifene; somatostatina e analoghi della somatostatina; steroidi anabolizzanti ed ormoni sessuali maschili; tetracicline; tritoqualina; trofosfamide.

Altri farmaci possono ridurre l'effetto ipoglicemizzante e aumentare la tendenza all'iperglicemia. L'ottimizzazione del dosaggio insulinico può divenire necessario anche in tali casi. Questi farmaci comprendono:
acido nicotinico in alte dosi; ACTH (corticotropina); barbiturici; corticosteroidi; danazolo; diazossido; diuretici; doxazosina; eparina; epinefrina (adrenalina), salbutamolo, terbutalina e altri agenti simpatico-mimetici; estrogeni e progestinici; fenitoina; fenotiazina; glucagone; isoniazide; lassativi compresa la fenolftaleina dopo uso prolungato (a causa di un decremento dei livelli sierici di potassio); ormoni tiroidei; prazosin; somatotropina.

Clonidina, reserpina e sali di litio possono potenziare o ridurre gli effetti del controllo del glucosio ematico da parte dell'insulina. La pentamidina può causare ipoglicemia, a volte seguita da iperglicemia.

I beta-bloccanti diminuiscono la tolleranza al glucosio e, in pazienti con diabete mellito, ciò può causare un'alterazione del controllo metabolico. Inoltre i beta-bloccanti aumentano la tendenza all'ipoglicemia (motivo: alterazione della contro-regolazione).

Sotto l'effetto di farmaci simpaticolitici come beta-bloccanti, clonidina, guanitidina e reserpina, i segni di contro-regolazione adrenergica possono essere ridotti o assenti.

L'alcool può provocare un incremento dei livelli di glicemia. Una grande quantità di alcool può ridurre la gluconeogenesi e quindi aumentare il rischio di ipoglicemia. Deve essere preso in considerazione il contenuto in carboidrati di una bevanda alcolica.

4.6 Uso durante la gravidanza e l'allattamento

Gravidanza

Se non trattato durante la gravidanza, il diabete mellito costituisce un rischio durante lo sviluppo intrauterino. La terapia diabetica deve quindi essere continuata durante la gravidanza.

L'insulina non attraversa la barriera placentare. Sia l'ipoglicemia sia l'iperglicemia aumentano il rischio di malformazioni fetali e della morte intra-uterina. L'iperglicemia aumenta il rischio di macrosomia (quest'ultima porta ad un incremento del rischio di parto distocico). Occorre quindi prestare molta attenzione al controllo glicemico e al monitoraggio metabolico durante la gravidanza e le pazienti devono informare i loro medici se pensano di iniziare una gravidanza o sono già in gravidanza.

Le quantità di insulina richieste variano durante la gravidanza e necessariamente dovrà essere ottimizzato il dosaggio. La quantità necessaria diminuisce nel primo trimestre di gravidanza e aumenta nell'ultimo periodo (generalmente a partire dal secondo trimestre). Immediatamente dopo il parto, la quantità di insulina necessaria diminuisce rapidamente (aumenta il rischio di ipoglicemia).

Non si ha esperienza con l'uso di Insuman Comb 25 in gravidanza.

Allattamento

Non ci sono controindicazioni all'uso di Insuman Comb 25 durante l'allattamento. Le donne che allattano possono richiedere un aggiustamento del dosaggio insulinico e della dieta.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare e sull'uso di macchine

La capacità del paziente di concentrarsi e reagire può mutare a causa di ipoglicemia o iperglicemia o anche, per esempio, per una diminuzione della vista (vedi il paragrafo 4.8). Ciò può essere un rischio in situazioni dove queste caratteristiche sono di particolare importanza (ad esempio, guidando un'auto o lavorando con delle macchine).

4.8 Effetti indesiderati

Ipoglicemia

L'ipoglicemia può essere causata da una dose di insulina maggiore di quella richiesta. Vedere anche paragrafo 4.4.

Occhi

Una variazione marcata del controllo glicemico può causare un peggioramento temporaneo della vista (motivo: temporanea alterazione nella imbibizione e quindi nell'indice di rifrazione del cristallino, dovuta ai valori di glucosio ematico).
Una repentina normalizzazione della glicemia può causare un peggioramento temporaneo della retinopatia. Nei pazienti con retinopatia proliferativa, in particolare se non trattati con laser, attacchi ipoglicemici gravi possono causare amaurosi.

Lipoipertrofia, lipoatrofia

La lipoipertrofia può presentarsi nella zona di inoculo come effetto lipogenico locale dell'insulina; la lipoatrofia può essere il risultato di reazioni infiammatorie croniche locali. In entrambi i casi, l'assorbimento locale di insulina può essere diminuito. La rotazione continua del sito di iniezione all'interno di una determinata area può contribuire a ridurre o ad abolire queste reazioni.

Reazioni di ipersensibilità

Si può verificare l'arrossamento non specifico e transitorio nel sito di iniezione. In rari casi, le reazioni di ipersensibilità locali di tipo immediato o ritardato (ad esempio reazioni di Arthus) possono essere dovute all'insulina o agli altri eccipienti. Esse possono manifestarsi come prurito locale, papule, eritema, indurimento o un insolito intenso dolore nel sito di inoculazione, ma anche come noduli cutanei o sottocutanei. Tali reazioni di ipersensibilità possono anche diffondersi nell'area circostante il sito di iniezione.
Reazioni di ipersensibilità generalizzate di tipo immediato all'insulina o a qualsiasi altro eccipiente sono molto rare. Possono essere accompagnate, per esempio, da reazioni epidermiche sistemiche, angioedema, broncospasmo, ipotensione e shock con pericolo per la vita. Se tali reazioni avvenissero, è necessario cambiare la preparazione insulinica o attuare una desensibilizzazione (vedi punto 4.3).

Altre reazioni

La somministrazione di insulina può determinare la formazione di anticorpi anti-insulina. In rari casi la presenza di tali anticorpi può richiedere un aggiustamento del dosaggio al fine di correggere una tendenza all'iperglicemia o all'ipoglicemia.
L'insulina può causare una ritenzione di sodio ed edema, particolarmente se è stato migliorato un precedente cattivo controllo metabolico con una terapia insulinica intensiva.
Come conseguenza di una ipoglicemia acuta di grado relativamente elevato (ad esempio nel trattamento di chetoacidosi o di una condizione di iperglicemia-iperosmolare) si possono manifestare ipokaliemia (con possibili complicazioni cardiache) o edema cerebrale.

4.9 Sovradosaggio

Sintomi

Un sovradosaggio di insulina può determinare una grave e talvolta persistente e pericolosa ipoglicemia.

Misure

Se il paziente è conscio deve immediatamente assumere da 10 a 20 g di glucosio (o una quantità equivalente di un altro zucchero) e ripeterlo se necessario circa ogni 20 minuti. Inoltre, devono essere somministrati carboidrati ad azione prolungata.
Se il paziente non è cosciente, occorre somministrare per via intramuscolare 1 mg di glucagone. Non vi è un rischio rilevante confrontato con il beneficio previsto nell'iniettare il glucagone anche nel caso in cui l'ipoglicemia non sia certa. Tale trattamento non può essere tuttavia praticato dopo un elevato consumo di alcool (in tal caso il glucagone non può esercitare un effetto adeguato).
Come alternativa al glucagone o se l'iniezione di glucagone non è sufficiente a ristabilire immediatamente il controllo metabolico, agli adulti possono essere somministrati per via endovenosa da 20 a 30 ml di una soluzione di glucosio al 30 - 50% e questa dose può essere ripetuta quando necessario. Nei bambini la dose è ridotta in funzione del peso corporeo.

Se l'ipoglicemia è grave o di lunga durata è normalmente necessario che l'iniezione di glucagone e/o di glucosio sia seguita da un'infusione di una soluzione di glucosio a più bassa concentrazione (mentre simultaneamente si monitora il valore della glicemia) per prevenire il ripetersi della ipoglicemia. Inoltre, può essere ripetuta la somministrazione di glucagone (i.m. o s.c.). Nei bambini, a causa del possibile rischio di danno da iperglicemia, il glucosio deve essere somministrato con estrema cautela e nel contempo devono essere monitorati i livelli di glucosio ematico.
Una volta che il paziente ha ripreso conoscenza, devono essere somministrati oralmente i carboidrati a lunga azione al fine di prevenire una ipoglicemia.

E' necessario un attento monitoraggio fino a quando non si è stabilito che il paziente è fuori pericolo. Occorre ricordare che l'ipoglicemia può ripresentarsi dopo un iniziale recupero e che i sintomi soggettivi tipici di una seconda crisi ipoglicemica possono essere diversi, deboli o assenti.
L'ospedalizzazione può essere necessaria in alcune circostanze, anche come misura precauzionale. Può anche essere necessario un monitoraggio e un trattamento in terapia intensiva.

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Agente antidiabetico. Codice ATC: A10AD01 Insulina umana ad azione intermedia combinata con insulina ad azione rapida.

Meccanismo d'azione

Insulina
- riduce i livelli di glucosio ematico e determina effetti anabolici mentre riduce gli effetti catabolici.
- aumenta il trasporto di glucosio all'interno delle cellule così come la formazione di glicogeno nei muscoli e nel fegato e migliora l'utilizzazione del piruvato. Inibisce la glicogenolisi e la gluconeogenesi.
- incrementa la lipogenesi nel fegato e nel tessuto adiposo e inibisce la lipolisi.
- promuove il richiamo intracellulare di aminoacidi e promuove la sintesi proteica.
- aumenta il richiamo di potassio a livello intracellulare.

Caratteristiche farmacodinamiche

Insuman Comb 25 (sospensione di insulina isofano bifasica con insulina disciolta al 25%) è un'insulina con inizio di attività graduale e lunga durata d'azione. Dopo somministrazione sottocutanea l'inizio dell'attività si manifesta in circa 30 - 60 minuti; la fase di massima attività è compresa tra 2 e 4 ore dopo l'iniezione, con una durata di azione tra 12 e 19 ore.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Nei soggetti sani, l'emivita sierica dell'insulina è di circa 4 - 6 minuti. Essa risulta più prolungata nei pazienti con grave insufficienza renale. Tuttavia va sottolineato che la farmacocinetica dell'insulina non riflette la sua azione metabolica.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

La tossicità acuta è stata studiata nei ratti dopo somministrazione sottocutanea. Non è stato rilevato alcun evidente effetto tossico. Studi sugli effetti farmacodinamici dopo somministrazione sottocutanea nel coniglio e nel cane hanno evidenziato le reazioni ipoglicemiche attese.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Protamina solfato, m-cresolo, fenolo, cloruro di zinco, sodio diidrogeno fosfato biidrato, glicerolo, sodio idrossido, acido cloridrico, acqua per preparazioni iniettabili.

6.2 Incompatibilità

Come tutte le preparazioni di insulina, Insuman Comb 25 non deve essere miscelata con soluzioni che contengano agenti riducenti come i tioli ed i solfiti. Occorre inoltre ricordare che

- i cristalli di protamina insulina precipitano ad un range di pH acido.
- la parte solubile dell'insulina precipita ad un pH nel range di 4.5 - 6.5.

Per quanto riguarda la miscelabilità e l'incompatibilità con altre insuline vedere il punto 4.2.
Occorre fare attenzione che alcool o altri disinfettanti non siano presenti nelle sospensioni di insulina.

6.3 Periodo di stabilità

A patto che le condizioni di conservazione per lunghi periodi descritte al punto 6.4 siano rispettate, il prodotto in confezionamento integro ha una validità di 2 anni. La data di scadenza è riportata sulla scatola e sulla etichetta della fiala.
Una volta aperta, la fiala può essere utilizzata fino a 4 settimane a patto che le condizioni di conservazione indicate al punto 6.4 siano rispettate.
Occorre ricordare che la data della prima utilizzazione della fiala dovrebbe essere annotata sull'etichetta.

6.4 Speciali precauzioni per la conservazione

Condizioni di conservazione a lungo termine: Insuman Comb 25 deve essere mantenuta al riparo dalla luce diretta a una temperatura temperature compresa fra +2°C e +8°C (ad esempio nel frigorifero). Insuman Comb 25 non deve essere congelata; occorre assicurarsi che il contenitore non sia in contatto direttamente con il compartimento congelatore o con pacchi congelati.
Condizioni di conservazione durante l'uso: Una volta usata la fiala può essere conservata a temperatura fino a +25°C, ma lontano da una fonte di calore o luce diretta.

6.5 Natura e contenuto della confezione

Una fiala da 5,0 ml (incolore con vetro di tipo I) con una capsula in alluminio ghierata con inserita una guarnizione (gomma clorobutilica di tipo I grigia) e con un cappuccio a strappo (polipropilene). Contenuto: 5,0 ml di sospensione corrispondenti a 500 U.I. di insulina.
Sono disponibili confezioni da 1 e da 5 fiale.

6.6 Istruzioni per l'impiego/la manipolazione e per l'eliminazione del medicinale inutilizzato o degli scarti del suddetto medicinale (se necessario)

Prima di aspirare l'insulina dalla fiala la prima volta, togliere la capsula di protezione in plastica
Immediatamente prima di aspirare dalla fiala con la siringa, l'insulina deve essere risospesa. Per effettuare questa manovra occorre ruotare la fiala ponendola in diagonale fra il palmo delle mani
Non agitare la fiala vigorosamente poiché ciò può determinare delle variazioni nella sospensione (può portare ad un aspetto brinato; vedi oltre) e provocare la formazione di schiuma. La schiuma può interferire con la corretta misurazione della dose.

Dopo aver risospeso, il liquido deve apparire uniformemente lattiginoso. Insuman Comb 25 non può essere utilizzata se questa manovra non ha esito positivo, per esempio se la sospensione rimane limpida, o se si formano piccoli grumi, particelle o fiocchi nell'insulina o bastoncini sulla parete o sul fondo della fiala. Queste situazioni danno talvolta alla fiala una apparenza brinata.
In questi casi, deve essere utilizzata una nuova fiala il cui contenuto abbia un aspetto uniforme ed il paziente deve informare il medico o il farmacista. E' necessario cambiare fiala e informare il medico e il farmacista se il fabbisogno di insulina cambia sostanzialmente.

Miscele di insulina

Se devono essere aspirate due differenti insuline in una singola siringa, si raccomanda di aspirare prima l'insulina ad azione pronta per prevenire la contaminazione della fiala con la preparazione ritardo. E' opportuno iniettare immediatamente dopo la miscelazione.
Non devono essere mescolate insuline con differenti concentrazioni (ad esempio, 100 U.I. per ml e 40 U.I. per ml).

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Hoechst AG, D-65926 Frankfurt am Main, Germania

8. NUMERO DI ISCRIZIONE NEL REGISTRO COMUNITARIO DEI MEDICINALI

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE / DEL RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Insuman Comb 25 100 U.I./ml in cartucce

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Insuman Comb 25 è una sospensione bifasica di insulina isofano con 25% di insulina regolare e 75% di insulina isofano. Ogni ml di Insuman Comb 25 contiene 100 U.I. di insulina umana. Ogni cartuccia contiene 3 ml, equivalenti a 300 U.I. di insulina.
Ogni U.I. (Unità Internazionale) corrisponde a 0,035 mg di insulina umana anidra.
L'insulina umana contenuta in Insuman Comb 25 è prodotta con DNA ricombinante utilizzando ceppi di *Escherichia coli* K 12.

3. FORMA FARMACEUTICA

Sospensione iniettabile in cartucce, realizzata per l'utilizzazione congiunta con ®Optipen. Per somministrazione sottocutanea o intramuscolare.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Terapia del diabete mellito quando sia necessario un apporto insulinico.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Generalità

Il trattamento con Insuman Comb 25 deve essere iniziato e controllato da un medico.

I livelli ematici di glucosio attesi, le preparazioni di insulina da utilizzare ed il dosaggio di insulina (dosi è tempi di somministrazione) devono essere determinati individualmente e modificati secondo la dieta, l'attività fisica e lo stile di vita del singolo paziente.
Il rischio di ipoglicemia deve essere tenuto in considerazione qualora sia necessario mantenere normali livelli di glucosio ematico. La terapia insulinica necessita generalmente di un'appropriata educazione del paziente e di un auto-monitoraggio. E' necessario stabilire se e come il paziente sia in grado di gestire il proprio trattamento insulinico e di monitorare il controllo metabolico.

Le dosi individuali di insulina dipendono dalle determinazioni della glicemia come pure dall'attività fisica del paziente e dall' apporto di carboidrati.
Il medico curante deve istruire il paziente circa la frequenza ed i tempi delle misurazioni della glicemia, e sulla necessità e le modalità delle eventuali misurazioni della glicosuria e dei corpi chetonici urinari. Viene pure consigliato di monitorare il controllo metabolico attraverso determinazioni regolari della emoglobina glicosilata (vedi anche il punto 4.4.).

Deve essere tenuto in considerazione, in particolare durante la terapia insulinica per via intramuscolare o sottocutanea, che l'assorbimento dell'insulina è soggetto a fattori fisiologici ed esterni (ad esempio, la perfusione tissutale, l'esercizio fisico, la temperatura).
I pazienti devono essere aggiornati sul comportamento da tenere in caso non sia assunto il dosaggio prescritto, sia stata somministrata inavvertitamente una dose di insulina troppo elevata o sia stata omessa un'intera dose di insulina o ancora se essi devono saltare un pasto o se non possono assumere cibo agli intervalli previsti.

Dosi giornaliere e tempi di somministrazione

Non ci sono regole fisse per il dosaggio dell'insulina. Tuttavia, la richiesta giornaliera media di insulina varia spesso tra 0.5 e 1.0 U.I. per Kg di peso corporeo. La richiesta metabolica basale è compresa tra il 40 ed il 60% della richiesta totale quotidiana.

Normalmente Insuman Comb 25 viene iniettata per via sottocutanea 30 - 45 minuti prima di un pasto.

Passaggio a Insuman Comb 25

Un aggiustamento del dosaggio si rende necessario quando ai pazienti viene variato il tipo di insulina somministrato. Ciò avviene, per esempio, quando si passa da:
- un'insulina animale (specialmente un'insulina bovina) all'insulina umana (a causa della minore affinità dell'insulina umana per gli anticorpi anti-insulina; si pensa pure che l'insulina umana sia assorbita più rapidamente dalla zona di iniezione).
- una preparazione di insulina umana ad un'altra.
- un regime di insulina regolare pura a uno con insulina ritardo.

La necessità di adattare (ad esempio, ridurre) la dose può verificarsi immediatamente dopo la variazione da un tipo di insulina ad un altro. Alternativamente, questa necessità può emergere gradualmente, anche in un periodo di diverse settimane.

Nel passaggio da un'insulina animale ad una umana, la riduzione di dosaggio può essere necessaria in particolare nei pazienti che:
- erano già mantenuti precedentemente in un intervallo glicemico relativamente basso.
- presentano una tendenza all'ipoglicemia.
- hanno richiesto alte dosi di insulina per la presenza di anticorpi anti-insulina.

Un programma di monitoraggio metabolico particolarmente frequente è necessario nel periodo del passaggio da un tipo di insulina ad un altro e nelle prime settimane successive. In pazienti che richiedono alte dosi di insulina per la presenza di anticorpi anti-insulina, occorre considerare la necessità che tale passaggio avvenga sotto il controllo medico in ambiente ospedaliero o in ambiente similare.

Successiva-ottimizzazione del dosaggio

Il miglioramento del controllo metabolico può causare una aumentata sensibilità all'insulina, determinando una ridotta richiesta di insulina. L'ottimizzazione del dosaggio può anche essere necessaria, per esempio, se
- varia il peso del paziente.
- varia lo stile di vita del paziente.
- sussistono altre circostanze che possono causare un'aumentata suscettibilità all'ipo- o iperglicemia (vedi punto 4.4).

Il dosaggio può anche essere ottimizzato durante malattie intercorrenti (vedi 4.4).

Somministrazione

Insuman Comb 25 in cartucce è stata studiata per essere utilizzata con OptiPen.
Insuman Comb 25 viene somministrata per iniezione sottocutanea profonda. In linea generale, Insuman Comb 25 può anche essere somministrata per via intramuscolare.
Dopo iniezione intramuscolare, l'inizio dell'attività è leggermente più rapida e la durata dell'azione è leggermente più breve che dopo iniezione sottocutanea.
Insuman Comb 25 non deve mai essere iniettata per via endovenosa.
L'insulina non è in grado di abbassare significativamente i livelli glicemici se somministrata per via orale.

L'assorbimento dell'insulina e di conseguenza la diminuzione dei livelli ematici di glucosio può variare secondo l'area di iniezione utilizzata (per esempio, la parete addominale rispetto all'area della coscia). Il paziente può quindi variare l'area di iniezione solo dopo aver consultato il medico. **Tuttavia, i siti di iniezione all'interno dell'area di iniezione devono essere ruotati tra un'iniezione e la successiva.**

Se il sistema pronto all'uso presenta un cattivo funzionamento, l'insulina può essere aspirata dalla cartuccia in una siringa e successivamente iniettata. Tuttavia, occorre considerare che Insuman Comb 25 è un'insulina in sospensione altamente concentrata (100 U.I. di insulina per ml). Devono pertanto essere utilizzate solo siringhe apposite per questa concentrazione di insulina (100 U.I. per ml).

Miscele di insuline

Insuman Comb 25 può essere miscelata con tutte le insuline umane Hoechst, ma NON con quelle specificatamente destinate all'uso in pompe per insulina. Insuman Comb 25 NON deve anche essere miscelata con insuline di origine animale.

4.3 Controindicazioni

In linea generale, Insuman Comb 25 non deve essere somministrata a pazienti che sono allergici a questa insulina o ad uno degli eccipienti (vedi 6.1). Ci possono, tuttavia, essere casi in cui non è disponibile nessuna altra preparazione insulinica (ovvero meglio tollerata) e dove non è possibile in alcun modo evitare la somministrazione di insulina. In questi casi, la somministrazione di Insuman Comb 25 deve essere continuata solo sotto controllo e, se necessario, con un concomitante trattamento antiallergico.
Quando ad un paziente con allergia ad insulina animale si somministra Insuman Comb 25, è possibile osservare reazioni crociate immunologiche fra insulina umana ed animale. Inoltre, in casi di allergia ad insulina animale occorre eseguire un test intradermico prima di somministrare Insuman Comb 25.

L'insulina non deve essere somministrata in caso di ipoglicemia imminente o manifesta.

Uno stretto controllo glicemico con aumentato rischio di ipoglicemia può essere controindicato nei pazienti con significativa stenosi coronarica o dei vasi sanguigni che irrorano il cervello (rischio di complicanze cardiache o cerebrali dell'ipoglicemia) così come nei pazienti con retinopatia sintomi di allarme, specie se non trattata con il laser (rischio di amaurosi conseguente all'ipoglicemia).

Insuman Comb 25 non deve essere somministrata per via endovenosa e non deve essere utilizzata con pompe di infusione o con pompe per insulina esterne o impiantabili.

4.4 Speciali avvertenze e opportune precauzioni d'impiego

Speciali avvertenze

Iperglicemia

Un aumento dei livelli ematici di glucosio, iperglicemia, chetoacidosi così come stati di iperosmolarità possono intervenire, per esempio, se
- le dosi di insulina sono troppo basse rispetto alle quantità di carboidrati assunti con la dieta.
- l'effetto dell'insulina risulta diminuito (per esempio, a causa di una non corretta conservazione).
- l'esercizio fisico è ridotto.
- la sensibilità all'insulina è ridotta a causa di stress emotivi o fisici dovuti, per esempio, ad un trauma, un intervento chirurgico, un'infezione febbrile o altra patologia.
- vengono somministrati contemporaneamente farmaci con effetto iperglicemico.

Anche il cattivo funzionamento della penna per insulina può essere una causa di insufficiente dosaggio dell'insulina con conseguente iperglicemia.

Segni e sintomi di uno squilibrio metabolico iperglicemico includono sete, poliuria, glicosuria, chetonuria, astenia, disidratazione cutanea, arrossamento del viso, anoressia, ipotensione e tachicardia. In particolare devono essere immediatamente presi in considerazione sintomi quali il vomito, il dolore addominale, la respirazione profonda rapida, sonnolenza e coma, con concomitante chetoacidosi. Un peggioramento del controllo metabolico può essere pericoloso per la vita.
In relazione alla disponibilità di insulina, la chetoacidosi si può manifestare entro ore o giorni. Non appena si manifestano segni e sintomi di un possibile peggioramento del controllo metabolico occorre valutare il glucosio ematico ed i chetoni urinari e, se necessario, deve essere iniziato immediatamente un trattamento.

Ipoglicemia

Si può osservare uno stato di ipoglicemia qualora le dosi di insulina risultassero troppo alte rispetto alla reale necessità.

Segni e sintomi neurologici di ipoglicemia comprendono emicrania, fame insaziabile, nausea, vomito, apatia, sonnolenza, disturbi del sonno, inquietudine, aggressività, difficoltà di concentrazione e di reazioni, umore depresso, confusione, difficoltà di parola, afasia, disordini della vista, tremore, paresi, disturbi sensoriali, sensazione di formicolio e di intorpidimento della bocca, vertigini, perdita dell'autocontrollo, debolezza, delirio, convulsioni, sopore, perdita della conoscenza fino ad arrivare al coma, respiro superficiale, bradicardia. Il quadro clinico di un grave attacco ipoglicemico può assomigliare a quello di un insulto cerebro-vascolare. La maggior parte dei pazienti con un buon controllo glicemico può presentare lievi episodi ipoglicemici senza sperimentare gravi sintomi di neuroglicopenia.
In molti pazienti, i segni e i sintomi neurologici di ipoglicemia sono preceduti da segni di contro-regolazione di tipo adrenergico. In linea generale, più rapido e profondo è l'abbassamento della glicemia, più marcato si presenta il fenomeno della contro-regolazione e della relativa sintomatologia. Questi comprendono sudorazione, cute umida, ansia, tachicardia, ipertensione, palpitazioni, angina pectoris e aritmia cardiaca.

Attacchi ipoglicemici gravi, specialmente se sono ricorrenti, possono determinare un danno neurologico. Episodi ipoglicemici prolungati e gravi possono avere un esito fatale.

I sintomi di allarme dell' ipoglicemia possono essere diversi, meno evidenti o assenti:
- dopo un precedente episodio ipoglicemico.
- pazienti con marcato miglioramento del controllo glicemico, ad esempio con trattamento insulinico intensivo (vedi anche sotto 'Opportune precauzioni d'impiego').
- nei casi in cui l'ipoglicemia si sviluppi gradualmente.
- nei pazienti anziani.
- nel caso di una neuropatia autonomica.
- in pazienti con una lunga storia di diabete.
- in pazienti che soffrono di disturbi psichiatrici.
- in pazienti che ricevono contemporaneamente alcuni altri trattamenti farmacologici (vedi il paragrafo 4.5).

Se si osservano valori di emoglobina glicosilata normali o anche diminuiti occorre pensare che siano avvenuti episodi ricorrenti, non riconosciuti di ipoglicemia, specialmente notturni.

Il rischio di ipoglicemia è elevato
- all'inizio del trattamento insulinico.
- nel passaggio ad un diverso tipo di insulina.
- in pazienti vicini ad un normale controllo glicemico.
- in pazienti con marcate fluttuazioni dei livelli di glucosio ematico.

La probabilità di ipoglicemia è maggiore in pazienti che in passato hanno avuto episodi ipoglicemici severi.

Un grande numero di fattori aumenta la suscettibilità all'ipoglicemia. Questi includono:
- un inappropriato dosaggio insulinico, dosi troppo alte, errori nella somministrazione.
- la mancata cooperazione del paziente (particolarmente negli anziani: incapacità a cooperare).
- pasti omessi, pasti più piccoli dell'usuale, variazioni nella dieta.
- vomito, diarrea.
- consumo di alcool (motivo: riduzione della gluconeogenesi), particolarmente se a digiuno
- esercizio fisico non abituale, aumentato o prolungato.
- diminuita o ridotta consapevolezza dei sintomi segnali di ipoglicemia.
- migliorata sensibilità all'insulina, per esempio, per superamento dei fattori di stress.
- funzionalità renale variata (ragione: minor richiesta di insulina per un ridotto metabolismo insulinico). Nei pazienti anziani, il progressivo deterioramento della funzionalità renale può determinare una diminuzione della richiesta di insulina.
- severa diminuzione della funzionalità epatica (motivo: riduzione della gluconeogenesi, ridotto metabolismo insulinico con conseguente riduzione della domanda di insulina)

- disordini non compensati del sistema endocrino riguardanti il metabolismo dei carboidrati o della contro-regolazione dell'ipoglicemia (per esempio, nell'ipotiroidismo e nell'insufficienza ipofisaria anteriore o surrenalica).
- co-somministrazione di farmaci ad attività ipoglicemica.
- variazione dell'area di iniezione (motivo: differente assorbimento).

Alcuni fattori possono richiedere un particolare monitoraggio e necessitare di un'ottimizzazione del dosaggio.

L'ipoglicemia può normalmente essere corretta con un'immediata assunzione di carboidrati. Allo scopo di permetterne una pronta correzione, i pazienti devono sempre avere con loro almeno 20 g di glucosio.

Opportune precauzioni d'impiego

Ai pazienti deve essere spiegato come aspirare la dose corretta di insulina. Devono inoltre essere istruiti sulle norme igieniche e sulle corrette tecniche di iniezione ed infine essere informati dell'importanza di ruotare i siti di iniezione.
Inoltre i pazienti devono essere in grado di utilizzare in modo appropriato il sistema pronto all'uso ed essere al corrente del potenziale malfunzionamento e delle misure da intraprendere in tal caso.
Il trattamento insulinico richiede una costante vigilanza per il rischio di iper- e ipoglicemia. I pazienti ed i loro familiari devono sapere come comportarsi in caso di iper- o ipoglicemia anche sospetta e quando occorre avvisare il medico.
Se il controllo glicemico non è ottimale, o se il paziente mostra una tendenza ad episodi iperglicemici o ipoglicemici, è necessario rivedere i siti e le tecniche di iniezione, la manualità e la funzionalità del dispositivo di iniezione, così come la dieta e tutti gli altri fattori che possono determinare iper- o ipoglicemia prima di effettuare variazioni della dose di insulina.

Ipoglicemia

Pazienti per i quali il controllo glicemico si è mostrato decisamente migliorato (ad esempio, dopo terapia insulinica intensiva) possono anche non mostrare alcuni o tutti i sintomi tipici di ipoglicemia. Ciò può avvenire quando si hanno modesti decrementi nei valori di glicemia tali da provocare uno stato ipoglicemico che a sua volta determina solo una debole reazione contro-regolatoria adrenergica. Questi pazienti possono quindi presentare un'ipoglicemia grave con perdita di conoscenza senza che ciò possa essere riconosciuto immediatamente e si abbia modo e tempo per prevenirlo.

Ai pazienti deve essere spiegato come riconoscere i sintomi di allarme e come intervenire. I pazienti con sintomi di allarme adrenergici deboli o assenti devono essere istruiti al fine di riconoscere i sintomi neurologici di ipoglicemia allo stadio iniziale. In molti pazienti che non sono capaci di identificare in modo affidabile i sintomi tipici un incremento dell'autocontrollo glicemico può essere sufficiente a ridurre il rischio di ipoglicemia. In alcuni pazienti, tuttavia, può essere appropriato avere un controllo glicemico meno stretto, e può essere necessario modificare lo stile di vita (ad esempio, evitare situazioni che sono potenzialmente pericolose per loro stessi o per altri).

Retinopatia diabetica

Nei pazienti con retinopatia diabetica si raccomanda di evitare una repentina normalizzazione dei valori metabolici. In tal caso, la retinopatia potrebbe peggiorare temporaneamente. Vedi punto 4.3.

Malattie intercorrenti

Malattie intercorrenti necessitano di un monitoraggio metabolico intensificato. In molti casi i tests delle urine per i chetoni sono indicativi, e spesso è necessario modificare la dose di insulina. La domanda di insulina risulta spesso aumentata. Deve essere mantenuto un apporto di carboidrati anche se i pazienti mangiano poco o non mangiano oppure vomitano etc. L'insulina non deve mai essere completamente sospesa.

I pazienti devono informare i loro medici curanti qualora intervenga un'altra malattia, ed anche altri medici che dovessero avere in cura i pazienti devono essere informati della presenza di diabete e del trattamento corrente.

Viaggi

Prima di iniziare un viaggio occorre chiarire tutte le necessità legate alla terapia diabetica, ad esempio
- approvvigionamento di insulina, capacità di richiedere le preparazioni di insulina nel paese di destinazione, conservazione dell'insulina.
- approvvigionamento dei materiali per effettuare il monitoraggio metabolico e per praticare le iniezioni.
- dosaggio dell'insulina durante il viaggio, cambiamento dell'ora secondo le zone geografiche interessate.
- rischi possibili di nuove malattie.

4.5 Interazioni con altri medicinali e interazioni di qualsiasi altro genere

La somministrazione concomitante di alcuni farmaci può aumentare l'effetto ipoglicemizzante e sulla suscettibilità all'ipoglicemia, per cui è necessaria una ottimizzazione del dosaggio. Questi farmaci comprendono:
altri farmaci antidiabetici orali (nel diabete di tipo II); ACE inibitori; acido acetilsalicilico e altri salicilati come l'acido para-amminosalicilico (specialmente ad alte dosi; a dosaggi tossici, inoltre, si ha un aumento del glucosio ematico); amfetamine; antibiotici sulfamidici; cibenzoline; ciclofosfamide; disopiramide; fenfluramina; fenossibenzamina; fentolamina; fibrati; fluoxetina; guanetidina; ifosfamide; MAO inibitori; pentossifillina; perexilina; propoxifene; somatostatina e analoghi della somatostatina; steroidi anabolizzanti ed ormoni sessuali maschili; tetracicline; tritoqualina; trofosfamide.

Altri farmaci possono ridurre l'effetto ipoglicemizzante e aumentare la tendenza all'iperglicemia. L'ottimizzazione del dosaggio insulinico può divenire necessario anche in tali casi. Questi farmaci comprendono:
acido nicotinico in alte dosi; ACTH (corticotropina); barbiturici; corticosteroidi; danazolo; diazossido; diuretici; doxazosina; eparina; epinefrina (adrenalina), salbutamolo, terbutalina e altri agenti simpatico-mimetici; estrogeni e progestinici; fenitoina; fenotiazina; glucagone; isoniazide; lassativi compresa la fenolftaleina dopo uso prolungato (a causa di un decremento dei livelli sierici di potassio); ormoni tiroidei; prazosin; somatotropina.

Clonidina, reserpina e sali di litio possono potenziare o ridurre gli effetti del controllo del glucosio ematico da parte dell'insulina. La pentamidina può causare ipoglicemia, a volte seguita da iperglicemia.

I beta-bloccanti diminuiscono la tolleranza al glucosio e, in pazienti con diabete mellito, ciò può causare un'alterazione del controllo metabolico. Inoltre i beta-bloccanti aumentano la tendenza all'ipoglicemia (motivo: alterazione della contro-regolazione).

Sotto l'effetto di farmaci simpaticolitici come beta-bloccanti, clonidina, guanitidina e reserpina, i segni di contro-regolazione adrenergica possono essere ridotti o assenti.

L'alcool può provocare un incremento dei livelli di glicemia. Una grande quantità di alcool può ridurre la gluconeogenesi e quindi aumentare il rischio di ipoglicemia. Deve essere preso in considerazione il contenuto in carboidrati di una bevanda alcolica.

4.6 Uso durante la gravidanza e l'allattamento

Gravidanza

Se non trattato durante la gravidanza, il diabete mellito costituisce un rischio durante lo sviluppo intrauterino. La terapia diabetica deve quindi essere continuata durante la gravidanza.

L'insulina non attraversa la barriera placentare. Sia l'ipoglicemia sia l'iperglicemia aumentano il rischio di malformazioni fetali e della morte intra-uterina. L'iperglicemia aumenta il rischio di

macrosomia (quest'ultima porta ad un incremento del rischio di parto distocico). Occorre quindi prestare molta attenzione al controllo glicemico e al monitoraggio metabolico durante la gravidanza e le pazienti devono informare i loro medici se pensano di iniziare una gravidanza o sono già in gravidanza.

Le quantità di insulina richieste variano durante la gravidanza e necessariamente dovrà essere ottimizzato il dosaggio. La quantità necessaria diminuisce nel primo trimestre di gravidanza e aumenta nell'ultimo periodo (generalmente a partire dal secondo trimestre). Immediatamente dopo il parto, la quantità di insulina necessaria diminuisce rapidamente (aumenta il rischio di ipoglicemia).

Non si ha esperienza con l'uso di Insuman Comb 25 in gravidanza.

Allattamento

Non ci sono controindicazioni all'uso di Insuman Comb 25 durante l'allattamento. Le donne che allattano possono richiedere un aggiustamento del dosaggio insulinico e della dieta.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare e sull'uso di macchine

La capacità del paziente di concentrarsi e reagire può mutare a causa di ipoglicemia o iperglicemia o anche, per esempio, per una diminuzione della vista (vedi il paragrafo 4.8). Ciò può essere un rischio in situazioni dove queste caratteristiche sono di particolare importanza (ad esempio, guidando un'auto o lavorando con delle macchine).

4.8 Effetti indesiderati

Ipoglicemia

L'ipoglicemia può essere causata da una dose di insulina maggiore di quella richiesta. Vedere anche paragrafo 4.4.

Occhi

Una variazione marcata del controllo glicemico può causare un peggioramento temporaneo della vista (motivo: temporanea alterazione nella imbibizione e quindi nell'indice di rifrazione del cristallino, dovuta ai valori di glucosio ematico).
Una repentina normalizzazione della glicemia può causare un peggioramento temporaneo della retinopatia. Nei pazienti con retinopatia sintomi di allarme, in particolare se non trattati con laser, attacchi ipoglicemici gravi possono causare amaurosi.

Lipoipertrofia, lipoatrofia

La lipoipertrofia può presentarsi nella zona di inoculo come effetto lipogenico locale dell'insulina; la lipoatrofia può essere il risultato di reazioni infiammatorie croniche locali. In entrambi i casi, l'assorbimento locale di insulina può essere diminuito. La rotazione continua del sito di iniezione all'interno di una determinata area può contribuire a ridurre o ad abolire queste reazioni.

Reazioni di ipersensibilità

Si può verificare l'arrossamento non specifico e transitorio nel sito di iniezione. In rari casi, le reazioni di ipersensibilità locali di tipo immediato o ritardato (ad esempio reazioni di Arthus) possono essere dovute all'insulina o agli altri eccipienti. Esse possono manifestarsi come prurito locale, papule, eritema, indurimento o un insolito intenso dolore nel sito di inoculazione, ma anche come noduli cutanei o sottocutanei. Tali reazioni di ipersensibilità possono anche diffondersi nell'area circostante il sito di iniezione.
Reazioni di ipersensibilità generalizzate di tipo immediato all'insulina o a qualsiasi altro eccipiente sono molto rare. Possono essere accompagnate, per esempio, da reazioni epidermiche sistemiche, angioedema, broncospasmo, ipotensione e shock con pericolo per la vita. Se tali reazioni avvenissero, è necessario cambiare la preparazione insulinica o attuare una desensibilizzazione (vedi punto 4.3).

Altre reazioni

La somministrazione di insulina può determinare la formazione di anticorpi anti-insulina. In rari casi la presenza di tali anticorpi può richiedere un aggiustamento del dosaggio al fine di correggere una tendenza all'iperglicemia o all'ipoglicemia.
L'insulina può causare una ritenzione di sodio ed edema, particolarmente se è stato migliorato un precedente cattivo controllo metabolico con una terapia insulinica intensiva.
Come conseguenza di una ipoglicemia acuta di grado relativamente elevato (ad esempio nel trattamento di chetoacidosi o di una condizione di iperglicemia-iperosmolare) si possono manifestare ipokaliemia (con possibili complicazioni cardiache) o edema cerebrale.

4.9 Sovradosaggio

Sintomi

Un sovradosaggio di insulina può determinare una grave e talvolta persistente e pericolosa ipoglicemia.

Misure

Se il paziente è conscio deve immediatamente assumere da 10 a 20 g di glucosio (o una quantità equivalente di un altro zucchero) e ripeterlo se necessario circa ogni 20 minuti. Inoltre, devono essere somministrati carboidrati ad azione prolungata.
Se il paziente non è cosciente, occorre somministrare per via intramuscolare 1 mg di glucagone. Non vi è un rischio rilevante confrontato con il beneficio previsto nell'iniettare il glucagone, anche nel caso in cui l'ipoglicemia non sia certa.Tale trattamento non può essere tuttavia praticato dopo un elevato consumo di alcool (in tal caso il glucagone non può esercitare un effetto adeguato).
Come alternativa al glucagone o se l'iniezione di glucagone non è sufficiente a ristabilire immediatamente il controllo metabolico, agli adulti possono essere somministrati per via endovenosa da 20 a 30 ml di una soluzione di glucosio al 30 - 50% e questa dose può essere ripetuta quando necessario. Nei bambini la dose è ridotta in funzione del peso corporeo.

Se l'ipoglicemia è grave o di lunga durata è normalmente necessario che l'iniezione di glucagone e/o di glucosio sia seguita da un'infusione di una soluzione di glucosio a più bassa concentrazione (mentre simultaneamente si monitora il valore della glicemia) per prevenire il ripetersi della ipoglicemia. Inoltre, può essere ripetuta la somministrazione di glucagone (i.m. o s.c.). Nei bambini, a causa del possibile rischio di danno da iperglicemia, il glucosio deve essere somministrato con estrema cautela e nel contempo devono essere monitorati i livelli di glucosio ematico.
Una volta che il paziente ha ripreso conoscenza, devono essere somministrati oralmente i carboidrati a lunga azione al fine di prevenire una ipoglicemia.

E' necessario un attento monitoraggio fino a quando non si è stabilito che il paziente è fuori pericolo. Occorre ricordare che l'ipoglicemia può ripresentarsi dopo un iniziale recupero e che i sintomi soggettivi tipici di una seconda crisi ipoglicemica possono essere diversi, deboli o assenti.
L'ospedalizzazione può essere necessaria in alcune circostanze, anche come misura precauzionale.
Può anche essere necessario un monitoraggio e un trattamento in terapia intensiva.

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Agente antidiabetico. Codice ATC: A10AD01 Insulina umana ad azione intermedia combinata con insulina ad azione rapida.

Meccanismo d'azione

Insulina
riduce i livelli di glucosio ematico e determina effetti anabolici mentre riduce gli effetti catabolici.

- aumenta il trasporto di glucosio all'interno delle cellule così come la formazione di glicogeno nei muscoli e nel fegato e migliora l'utilizzazione del piruvato. Inibisce la glicogenolisi e la gluconeogenesi.
- incrementa la lipogenesi nel fegato e nel tessuto adiposo e inibisce la lipolisi.
- promuove il richiamo intracellulare di aminoacidi e promuove la sintesi proteica.
- aumenta il richiamo di potassio a livello intracellulare.

Caratteristiche farmacodinamiche

Insuman Comb 25 (sospensione di insulina isofano bifasica con insulina disciolta al 25%) è un'insulina con inizio di attività graduale e lunga durata d'azione. Dopo somministrazione sottocutanea l'inizio dell'attività si manifesta in circa 30 - 60 minuti; la fase di massima attività è compresa tra 2 e 4 ore dopo l'iniezione, con una durata di azione tra 12 e 19 ore.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Nei soggetti sani, l'emivita sierica dell'insulina è di circa 4 - 6 minuti. Essa risulta più prolungata nei pazienti con grave insufficienza renale. Tuttavia va sottolineato che la farmacocinetica dell'insulina non riflette la sua azione metabolica.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

La tossicità acuta è stata studiata nei ratti dopo somministrazione sottocutanea. Non è stato rilevato alcun evidente effetto tossico. Studi sugli effetti farmacodinamici dopo somministrazione sottocutanea nel coniglio e nel cane hanno evidenziato le reazioni ipoglicemiche attese.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Protamina solfato, m-cresolo, fenolo, cloruro di zinco, sodio diidrogeno fosfato biidrato, glicerolo, sodio idrossido, acido cloridrico, acqua per preparazioni iniettabili.

6.2 Incompatibilità

Come tutte le preparazioni di insulina, Insuman Comb 25 non deve essere miscelata con soluzioni che contengano agenti riducenti come i tioli ed i solfiti. Occorre inoltre ricordare che
- i cristalli di protamina insulina precipitano ad un range di pH acido.
- la parte solubile dell'insulina precipita ad un pH nel range di 4.5 - 6.5.

Per quanto riguarda la miscelabilità e l'incompatibilità con altre insuline vedere il punto 4.2.
Occorre fare attenzione che alcool o altri disinfettanti non siano presenti nelle sospensioni di insulina.

6.3 Periodo di stabilità

A patto che le condizioni di conservazione per lunghi periodi descritte al punto 6.4 siano rispettate, il prodotto in confezionamento integro ha una validità di 2 anni. La data di scadenza è riportata sulla scatola e sulla cartuccia.
A patto che le condizioni di conservazione durante l'uso indicate al punto 6.4 siano rispettate, le cartucce in uso possono essere conservate per 4 settimane. Ciò si applica sia alle cartucce immediatamente poste nella sistema pronto all'uso che a quelle conservate singolarmente per un certo periodo.

6.4 Speciali precauzioni per la conservazione

Condizioni di conservazione a lungo termine: Insuman Comb 25 deve essere mantenuta al riparo dalla luce diretta a una temperatura temperature compresa fra + 2°C e + 8°C (ad esempio nel frigorifero). Insuman Comb 25 non deve essere congelata; occorre assicurarsi che il contenitore non sia in contatto direttamente con il compartimento congelatore o con pacchi congelati
Condizioni di conservazione durante l'uso: Le cartucce in uso (nel sistema pronto all'uso) o mantenute come riserva possono essere conservate a temperatura fino a + 25°C. Tuttavia esse

devono essere mantenute al riparo da una fonte di calore o da luce diretta e non devono essere conservate in frigorifero.

6.5 Natura e contenuto della confezione

Una cartuccia da 3,0 ml (incolore con vetro di tipo I) con uno stantuffo (gomma clorobutilica di tipo I nera) e con una capsula in alluminio ghierata con inserita una guarnizione (gomma clorobutilica di tipo I nera). Tre sfere di acciaio inossidabile. Contenuto: 3,0 ml di sospensione corrispondenti a 300 U.I. di insulina.
Una confezione tipo contiene 5 cartucce.

6.6 Istruzioni per l'impiego/la manipolazione e per l'eliminazione del medicinale inutilizzato o degli scarti del suddetto medicinale (se necessario)

Prima di inserire nel sistema pronto all'uso, Insuman Comb 25 deve essere mantenuta a temperatura ambiente per 1 - 2 ore e quindi risospesa per verificarne il contenuto. Questa manovra deve essere fatta lentamente capovolgendo la cartuccia (almeno 10 volte). Ogni cartuccia contiene tre piccole sfere di metallo per facilitare la miscelazione dei componenti.
Infine, quando la cartuccia è stata inserita nel sistema pronto all'uso, l'insulina deve ancora essere risospesa prima di ogni iniezione. La manovra deve essere effettuata lentamente capovolgendo il sistema pronto all'uso (almeno 10 volte).

Dopo aver risospeso, il fluido deve apparire uniformemente lattiginoso. Insuman Comb 25 non può essere utilizzata se questa manovra non ha esito positivo, i.e. se la sospensione rimane chiara, per esempio, o se si formano piccoli grumi, particelle o fiocchi nell'insulina o bastoncini sulla parete o sul fondo della cartuccia. Queste situazioni danno talvolta alla cartuccia una apparenza brinata.
In questi casi, deve essere utilizzata una nuova cartuccia il cui contenuto abbia un aspetto uniforme ed il paziente deve informare il medico o il farmacista. E' necessario cambiare cartuccia e informare il medico e il farmacista se il fabbisogno di insulina cambia sostanzialmente.
Le bolle d'aria devono, il più rapidamente possibile, essere rimosse dalla cartuccia prima dell'iniezione (vedere le istruzioni per utilizzare il sistema pronto all'uso).
Le istruzioni per l'utilizzo del sistema pronto all'uso devono essere seguite attentamente. Le cartucce vuote non devono essere riutilizzate.
Le cartucce di Insuman Comb 25 non sono state progettate per consentire l'associazione di Insuman Comb 25 con altri tipi di insulina nella cartuccia.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Hoechst AG, D-65926 Frankfurt am Main, Germania

8. NUMERO DI ISCRIZIONE NEL REGISTRO COMUNITARIO DEI MEDICINALI

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE / DEL RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Insuman Comb 25 40 U.I./ml in fiale

2. COMPOSIZIONE QUALItativa e QUANTITATIVA

Insuman Comb 25 è una sospensione bifasica di insulina isofano con 25% di insulina regolare e 75% di insulina isofano. Ogni ml di Insuman Comb 25 contiene 40 U.I. di insulina umana. Ogni fiala contiene 10 ml, equivalenti a 400 U.I. di insulina.
Ogni U.I. (Unità Internazionale) corrisponde a 0,035 mg di insulina umana anidra.
L'insulina umana contenuta in Insuman Comb 25 è prodotta con DNA ricombinante utilizzando ceppi di *Escherichia coli* K 12.

3. FORMA FARMACEUTICA

Sospensione iniettabile in fiale. Per somministrazione sottocutanea o intramuscolare.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Terapia del diabete mellito quando sia necessario un apporto insulinico.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Generalità

Il trattamento con Insuman Comb 25 deve essere iniziato e controllato da un medico.

I livelli ematici di glucosio attesi, le preparazioni di insulina da utilizzare ed il dosaggio di insulina (dosi e tempi di somministrazione) devono essere determinati individualmente e modificati secondo la dieta, l'attività fisica e lo stile di vita del singolo paziente.
Il rischio di ipoglicemia deve essere tenuto in considerazione qualora sia necessario mantenere normali livelli di glucosio ematico. La terapia insulinica necessita generalmente di un'appropriata educazione del paziente e di un auto-monitoraggio. E' necessario stabilire se e come il paziente sia in grado di gestire il proprio trattamento insulinico e di monitorare il controllo metabolico.

Le dosi individuali di insulina dipendono dalle determinazioni della glicemia come pure dall'attività fisica del paziente e dall' apporto di carboidrati.
Il medico curante deve istruire il paziente circa la frequenza ed i tempi delle misurazioni della glicemia, e sulla necessità e le modalità delle eventuali misurazioni della glicosuria e dei corpi chetonici urinari. Viene pure consigliato di monitorare il controllo metabolico attraverso determinazioni regolari della emoglobina glicosilata (vedi anche il punto 4.4.).

Deve essere tenuto in considerazione, in particolare durante la terapia insulinica per via intramuscolare o sottocutanea, che l'assorbimento dell'insulina è soggetto a fattori fisiologici ed esterni (ad esempio, la perfusione tissutale, l'esercizio fisico, la temperatura).
I pazienti devono essere aggiornati sul comportamento da tenere in caso non sia assunto il dosaggio prescritto, sia stata somministrata inavvertitamente una dose di insulina troppo elevata o sia stata omessa un'intera dose di insulina o ancora se essi devono saltare un pasto o se non possono assumere cibo agli intervalli previsti.

Dosi giornaliere e tempi di somministrazione

Non ci sono regole fisse per il dosaggio dell'insulina. Tuttavia, la richiesta giornaliera media di insulina varia spesso tra 0.5 e 1.0 U.I. per Kg di peso corporeo. La richiesta metabolica basale è compresa tra il 40 ed il 60% della richiesta totale quotidiana.
Normalmente Insuman Comb 25 viene iniettata per via sottocutanea 30 - 45 minuti prima di un pasto.

Passaggio a Insuman Comb 25

Un aggiustamento del dosaggio si rende necessario quando ai pazienti viene variato il tipo di insulina somministrato. Ciò avviene, per esempio, quando si passa da:
- un'insulina animale (specialmente un'insulina bovina) all'insulina umana (a causa della minore affinità dell'insulina umana per gli anticorpi anti-insulina; si pensa pure che l'insulina umana sia assorbita più rapidamente dalla zona di iniezione).
- una preparazione di insulina umana ad un'altra.
- un regime di insulina regolare pura a uno con insulina ritardo.

La necessità di adattare (ad esempio, ridurre) la dose può verificarsi immediatamente dopo la variazione da un tipo di insulina ad un altro. Alternativamente, questa necessità può emergere gradualmente, anche in un periodo di diverse settimane.

Nel passaggio da un'insulina animale ad una umana, la riduzione di dosaggio può essere necessaria in particolare nei pazienti che:
- erano già mantenuti precedentemente in un intervallo glicemico relativamente basso.
- presentano una tendenza all'ipoglicemia.
- hanno richiesto alte dosi di insulina per la presenza di anticorpi anti-insulina.

Un programma di monitoraggio metabolico particolarmente frequente è necessario nel periodo del passaggio da un tipo di insulina ad un altro e nelle prime settimane successive. In pazienti che richiedono alte dosi di insulina per la presenza di anticorpi anti-insulina, occorre considerare la necessità che tale passaggio avvenga sotto il controllo medico in ambiente ospedaliero o in ambiente similare.

Successiva ottimizzazione del dosaggio

Il miglioramento del controllo metabolico può causare una aumentata sensibilità all'insulina, determinando una ridotta richiesta di insulina. L'ottimizzazione del dosaggio può anche essere necessaria, per esempio, se
- varia il peso del paziente.
- varia lo stile di vita del paziente.
- sussistono altre circostanze che possono causare un'aumentata suscettibilità all'ipo- o iperglicemia (vedi punto 4.4).

Il dosaggio può anche essere ottimizzato durante malattie intercorrenti (vedi 4.4).

Somministrazione

Insuman Comb 25 contiene 40 U.I. di insulina per ml di sospensione. **Devono essere utilizzate siringhe apposite per questa concentrazione di insulina (40 U.I. per ml).** Le siringhe non devono contenere altri farmaci o residui (per esempio, tracce di eparina).
Insuman Comb 25 deve essere somministrata per iniezione sottocutanea profonda. In linea generale, Insuman Comb 25 può anche essere somministrata per via intramuscolare.
Dopo iniezione intramuscolare, l'inizio dell'attività è leggermente più rapida e la durata dell'azione è leggermente più breve che dopo iniezione sottocutanea.
Insuman Comb 25 non deve mai essere iniettata per via endovenosa.
L'insulina non è in grado di abbassare significativamente i livelli glicemici se somministrata per via orale.

L'assorbimento dell'insulina e di conseguenza la diminuzione dei livelli ematici di glucosio può variare secondo l'area di iniezione utilizzata (per esempio, la parete addominale rispetto all'area della coscia). Il paziente può quindi variare l'area di iniezione solo dopo aver consultato il medico. **Tuttavia, i siti di iniezione all'interno dell'area di iniezione devono essere ruotati tra un'iniezione e la successiva.**

Miscele di insuline

Insuman Comb 25 può essere miscelata con tutte le insuline umane Hoechst, ma NON con quelle specificatamente destinate all'uso in pompe per insulina. Insuman Comb 25 NON deve anche essere miscelata con insuline di origine animale.

4.3 Controindicazioni

In linea generale, Insuman Comb 25 non deve essere somministrata a pazienti che sono allergici a questa insulina o ad uno degli eccipienti (vedi 6.1). Ci possono, tuttavia, essere casi in cui non è disponibile nessuna altra preparazione insulinica (ovvero meglio tollerata) e dove non è possibile in alcun modo evitare la somministrazione di insulina. In questi casi, la somministrazione di Insuman Comb 25 deve essere continuata solo sotto controllo e, se necessario, con un concomitante trattamento antiallergico.
Quando ad un paziente con allergia ad insulina animale si somministra Insuman Comb 25, è possibile osservare reazioni crociate immunologiche fra insulina umana ed animale. Inoltre, in casi di allergia ad insulina animale occorre eseguire un test intradermico prima di somministrare Insuman Comb 25.

L'insulina non deve essere somministrata in caso di ipoglicemia imminente o manifesta.

Uno stretto controllo glicemico con aumentato rischio di ipoglicemia può essere controindicato nei pazienti con significativa stenosi coronarica o dei vasi sanguigni che irrorano il cervello (rischio di complicanze cardiache o cerebrali dell'ipoglicemia) così come nei pazienti con retinopatia proliferativa, specie se non trattata con il laser (rischio di amaurosi conseguente all'ipoglicemia).

Insuman Comb 25 non deve essere somministrata per via endovenosa e non deve essere utilizzata con pompe di infusione o con pompe per insulina esterne o impiantabili.

4.4 Speciali avvertenze e opportune precauzioni d'impiego

Speciali avvertenze

<u>Iperglicemia</u>

Un aumento dei livelli ematici di glucosio, iperglicemia, chetoacidosi così come stati di iperosmolarità possono intervenire, per esempio, se

- le dosi di insulina sono troppo basse rispetto alle quantità di carboidrati assunti con la dieta.
- l'effetto dell'insulina risulta diminuito (per esempio, a causa di una non corretta conservazione).
- l'esercizio fisico è ridotto.
- la sensibilità all'insulina è ridotta a causa di stress emotivi o fisici dovuti, per esempio, ad un trauma, un intervento chirurgico, un'infezione febbrile o altra patologia.
- vengono somministrati contemporaneamente farmaci con effetto iperglicemico.

Segni e sintomi di uno squilibrio metabolico iperglicemico includono sete, poliuria, glicosuria, chetonuria, astenia, disidratazione cutanea, arrossamento del viso, anoressia, ipotensione e tachicardia. In particolare devono essere immediatamente presi in considerazione sintomi quali il vomito, il dolore addominale, la respirazione profonda rapida, sonnolenza e coma, con concomitante chetoacidosi. Un peggioramento del controllo metabolico può essere pericoloso per la vita.
In relazione alla disponibilità di insulina, la chetoacidosi si può manifestare entro ore o giorni
Non appena si manifestano segni e sintomi di un possibile peggioramento del controllo metabolico occorre valutare il glucosio ematico ed i chetoni urinari e, se necessario, deve essere iniziato immediatamente un trattamento.

<u>Ipoglicemia</u>

Si può osservare uno stato di ipoglicemia qualora le dosi di insulina risultassero troppo alte rispetto alla reale necessità.

Segni e sintomi neurologici di ipoglicemia comprendono emicrania, fame insaziabile, nausea, vomito, apatia, sonnolenza, disturbi del sonno, inquietudine, aggressività, difficoltà di concentrazione e di reazioni, umore depresso, confusione, difficoltà di parola, afasia, disordini della vista, tremore, paresi, disturbi sensoriali, sensazione di formicolio e di intorpidimento della bocca, vertigini, perdita dell'autocontrollo, debolezza, delirio, convulsioni, sopore, perdita della conoscenza fino ad arrivare al coma, respiro superficiale, bradicardia. Il quadro clinico di un grave

attacco ipoglicemico può assomigliare a quello di un insulto cerebro-vascolare. La maggior parte dei pazienti con un buon controllo glicemico può presentare lievi episodi ipoglicemici senza sperimentare gravi sintomi di neuroglicopenia.
In molti pazienti, i segni e i sintomi neurologici di ipoglicemia sono preceduti da segni di contro-regolazione di tipo adrenergico. In linea generale, più rapido e profondo è l'abbassamento della glicemia, più marcato si presenta il fenomeno della contro-regolazione e della relativa sintomatologia. Questi comprendono sudorazione, cute umida, ansia, tachicardia, ipertensione, palpitazioni, angina pectoris e aritmia cardiaca.

Attacchi ipoglicemici gravi, specialmente se sono ricorrenti, possono determinare un danno neurologico. Episodi ipoglicemici prolungati e gravi possono avere un esito fatale.

I sintomi di allarme dell' ipoglicemia possono essere diversi, meno evidenti o assenti:
- dopo un precedente episodio ipoglicemico.
- pazienti con marcato miglioramento del controllo glicemico, ad esempio con trattamento insulinico intensivo (vedi anche sotto 'Opportune precauzioni d'impiego').
- nei casi in cui l'ipoglicemia si sviluppi gradualmente.
- nei pazienti anziani.
- nel caso di una neuropatia autonomica.
- in pazienti con una lunga storia di diabete.
- in pazienti che soffrono di disturbi psichiatrici.
- in pazienti che ricevono contemporaneamente alcuni altri trattamenti farmacologici (vedi il paragrafo 4.5).

Se si osservano valori di emoglobina glicosilata normali o anche diminuiti occorre pensare che siano avvenuti episodi ricorrenti, non riconosciuti di ipoglicemia, specialmente notturni.

Il rischio di ipoglicemia è elevato
- all'inizio del trattamento insulinico.
- nel passaggio ad un diverso tipo di insulina.
- in pazienti vicini ad un normale controllo glicemico.
- in pazienti con marcate fluttuazioni dei livelli di glucosio ematico.

La probabilità di ipoglicemia è maggiore in pazienti che in passato hanno avuto episodi ipoglicemici severi.

Un grande numero di fattori aumenta la suscettibilità all'ipoglicemia. Questi includono:
- un inappropriato dosaggio insulinico, dosi troppo alte, errori nella somministrazione.
- la mancata cooperazione del paziente (particolarmente negli anziani: incapacità a cooperare).
- pasti omessi, pasti più piccoli dell'usuale, variazioni nella dieta.
- vomito, diarrea.
- consumo di alcool (motivo: riduzione della gluconeogenesi), particolarmente se a digiuno
- esercizio fisico non abituale, aumentato o prolungato.
- diminuita o ridotta consapevolezza dei sintomi segnali di ipoglicemia.
- migliorata sensibilità all'insulina, per esempio, per superamento dei fattori di stress.
- funzionalità renale variata (ragione: minor richiesta di insulina per un ridotto metabolismo insulinico). Nei pazienti anziani, il progressivo deterioramento della funzionalità renale può determinare una diminuzione della richiesta di insulina.
- severa diminuzione della funzionalità epatica (motivo: riduzione della gluconeogenesi, ridotto metabolismo insulinico con conseguente riduzione della domanda di insulina).
- disordini non compensati del sistema endocrino riguardanti il metabolismo dei carboidrati o della contro-regolazione dell'ipoglicemia (per esempio, nell'ipotiroidismo e nell'insufficienza ipofisaria anteriore o surrenalica).
- co-somministrazione di farmaci ad attività ipoglicemica.
- variazione dell'area di iniezione (motivo: differente assorbimento).

Alcuni fattori possono richiedere un particolare monitoraggio e necessitare di un'ottimizzazione del dosaggio.

L'ipoglicemia può normalmente essere corretta con un'immediata assunzione di carboidrati. Allo scopo di permetterne una pronta correzione, i pazienti devono sempre avere con loro almeno 20 g di glucosio.

Opportune precauzioni d'impiego

Ai pazienti deve essere spiegato come aspirare la dose corretta e miscelare le insuline (se necessario). Devono inoltre essere istruiti sulle norme igieniche e sulle corrette tecniche di iniezione ed infine essere informati dell'importanza di ruotare i siti di iniezione.
Il trattamento insulinico richiede una costante vigilanza per il rischio di iper- e ipoglicemia. I pazienti ed i loro familiari devono sapere come comportarsi in caso di iper- o ipoglicemia anche sospetta e quando occorre avvisare il medico.
Se il controllo glicemico non è ottimale, o se il paziente mostra una tendenza ad episodi iperglicemici o ipoglicemici, è necessario rivedere i siti e le tecniche di iniezione, la manualità e la funzionalità del dispositivo di iniezione, così come la dieta e tutti gli altri fattori che possono determinare iper- o ipoglicemia prima di effettuare variazioni della dose di insulina.

Ipoglicemia

Pazienti per i quali il controllo glicemico si è mostrato decisamente migliorato (ad esempio, dopo terapia insulinica intensiva) possono anche non mostrare alcuni o tutti i sintomi tipici di ipoglicemia. Ciò può avvenire quando si hanno modesti decrementi nei valori di glicemia tali da provocare uno stato ipoglicemico che a sua volta determina solo una debole reazione contro-regolatoria adrenergica. Questi pazienti possono quindi presentare un'ipoglicemia grave con perdita di conoscenza senza che ciò possa essere riconosciuto immediatamente e si abbia modo e tempo per prevenirlo.

Ai pazienti deve essere spiegato come riconoscere i sintomi di allarme e come intervenire. I pazienti con sintomi di allarme adrenergici deboli o assenti devono essere istruiti al fine di riconoscere i sintomi neurologici di ipoglicemia allo stadio iniziale. In molti pazienti che non sono capaci di identificare in modo affidabile i sintomi tipici un incremento dell'autocontrollo glicemico può essere sufficiente a ridurre il rischio di ipoglicemia. In alcuni pazienti, tuttavia, può essere appropriato avere un controllo glicemico meno stretto, e può essere necessario modificare lo stile di vita (ad esempio, evitare situazioni che sono potenzialmente pericolose per loro stessi o per altri).

Retinopatia diabetica

Nei pazienti con retinopatia diabetica si raccomanda di evitare una repentina normalizzazione dei valori metabolici. In tal caso, la retinopatia potrebbe peggiorare temporaneamente. Vedi punto 4.3.

Malattie intercorrenti

Malattie intercorrenti necessitano di un monitoraggio metabolico intensificato. In molti casi i tests delle urine per i chetoni sono indicativi, e spesso è necessario modificare la dose di insulina. La domanda di insulina risulta spesso aumentata. Deve essere mantenuto un apporto di carboidrati anche se i pazienti mangiano poco o non mangiano oppure vomitano etc. L'insulina non deve mai essere completamente sospesa.
I pazienti devono informare i loro medici curanti qualora intervenga un'altra malattia, ed anche altri medici che dovessero avere in cura i pazienti devono essere informati della presenza di diabete e del trattamento corrente.

Viaggi

Prima di iniziare un viaggio occorre chiarire tutte le necessità legate alla terapia diabetica, ad esempio

- approvvigionamento di insulina, capacità di richiedere le preparazioni di insulina nel paese di destinazione, conservazione dell'insulina.
- approvvigionamento dei materiali per effettuare il monitoraggio metabolico e per praticare le iniezioni.
- dosaggio dell'insulina durante il viaggio, cambiamento dell'ora secondo le zone geografiche interessate.
- rischi possibili di nuove malattie.

4.5 Interazioni con altri medicinali e interazioni di qualsiasi altro genere

La somministrazione concomitante di alcuni farmaci può aumentare l'effetto ipoglicemizzante e sulla suscettibilità all'ipoglicemia, per cui è necessaria una ottimizzazione del dosaggio. Questi farmaci comprendono:
altri farmaci antidiabetici orali (nel diabete di tipo II); ACE inibitori; acido acetilsalicilico e altri salicilati come l'acido para-amminosalicilico (specialmente ad alte dosi; a dosaggi tossici, inoltre, si ha un aumento del glucosio ematico); amfetamine; antibiotici sulfamidici; cibenzoline; ciclofosfamide; disopiramide; fenfluramina; fenossibenzamina; fentolamina; fibrati; fluoxetina; guanetidina; ifosfamide; MAO inibitori; pentossifillina; perexilina; propoxifene; somatostatina e analoghi della somatostatina; steroidi anabolizzanti ed ormoni sessuali maschili; tetracicline; tritoqualina; trofosfamide.

Altri farmaci possono ridurre l'effetto ipoglicemizzante e aumentare la tendenza all'iperglicemia. L'ottimizzazione del dosaggio insulinico può divenire necessario anche in tali casi. Questi farmaci comprendono:
acido nicotinico in alte dosi; ACTH (corticotropina); barbiturici; corticosteroidi; danazolo; diazossido; diuretici; doxazosina; eparina; epinefrina (adrenalina), salbutamolo, terbutalina e altri agenti simpatico-mimetici; estrogeni e progestinici; fenitoina; fenotiazina; glucagone; isoniazide; lassativi compresa la fenolftaleina dopo uso prolungato (a causa di un decremento dei livelli sierici di potassio); ormoni tiroidei; prazosin; somatotropina.

Clonidina, reserpina e sali di litio possono potenziare o ridurre gli effetti del controllo del glucosio ematico da parte dell'insulina. La pentamidina può causare ipoglicemia, a volte seguita da iperglicemia.

I beta-bloccanti diminuiscono la tolleranza al glucosio e, in pazienti con diabete mellito, ciò può causare un'alterazione del controllo metabolico. Inoltre i beta-bloccanti aumentano la tendenza all'ipoglicemia (motivo: alterazione della contro-regolazione).

Sotto l'effetto di farmaci simpaticolitici come beta-bloccanti, clonidina, guanitidina e reserpina, i segni di contro-regolazione adrenergica possono essere ridotti o assenti.

L'alcool può provocare un incremento dei livelli di glicemia. Una grande quantità di alcool può ridurre la gluconeogenesi e quindi aumentare il rischio di ipoglicemia. Deve essere preso in considerazione il contenuto in carboidrati di una bevanda alcolica.

4.6 Uso durante la gravidanza e l'allattamento

Gravidanza

Se non trattato durante la gravidanza, il diabete mellito costituisce un rischio durante lo sviluppo intrauterino. La terapia diabetica deve quindi essere continuata durante la gravidanza.

L'insulina non attraversa la barriera placentare. Sia l'ipoglicemia sia l'iperglicemia aumentano il rischio di malformazioni fetali e della morte intra-uterina. L'iperglicemia aumenta il rischio di macrosomia (quest'ultima porta ad un incremento del rischio di parto distocico). Occorre quindi prestare molta attenzione al controllo glicemico e al monitoraggio metabolico durante la gravidanza e le pazienti devono informare i loro medici se pensano di iniziare una gravidanza o sono già in gravidanza.

Le quantità di insulina richieste variano durante la gravidanza e necessariamente dovrà essere ottimizzato il dosaggio. La quantità necessaria diminuisce nel primo trimestre di gravidanza e aumenta nell'ultimo periodo (generalmente a partire dal secondo trimestre). Immediatamente dopo il parto, la quantità di insulina necessaria diminuisce rapidamente (aumenta il rischio di ipoglicemia).

Non si ha esperienza con l'uso di Insuman Comb 25 in gravidanza

Allattamento

Non ci sono controindicazioni all'uso di Insuman Comb 25 durante l'allattamento. Le donne che allattano possono richiedere un aggiustamento del dosaggio insulinico e della dieta.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare e sull'uso di macchine

La capacità del paziente di concentrarsi e reagire può mutare a causa di ipoglicemia o iperglicemia o anche, per esempio, per una diminuzione della vista (vedi il paragrafo 4.8). Ciò può essere un rischio in situazioni dove queste caratteristiche sono di particolare importanza (ad esempio, guidando un'auto o lavorando con delle macchine).

4.8 Effetti indesiderati

Ipoglicemia

L'ipoglicemia può essere causata da una dose di insulina maggiore di quella richiesta. Vedere anche paragrafo 4.4.

Occhi

Una variazione marcata del controllo glicemico può causare un peggioramento temporaneo della vista (motivo: temporanea alterazione nella imbibizione e quindi nell'indice di rifrazione del cristallino, dovuta ai valori di glucosio ematico).
Una repentina normalizzazione della glicemia può causare un peggioramento temporaneo della retinopatia. Nei pazienti con retinopatia proliferativa, in particolare se non trattati con laser, attacchi ipoglicemici gravi possono causare amaurosi.

Lipoipertrofia, lipoatrofia

La lipoipertrofia può presentarsi nella zona di inoculo come effetto lipogenico locale dell'insulina; la lipoatrofia può essere il risultato di reazioni infiammatorie croniche locali. In entrambi i casi, l'assorbimento locale di insulina può essere diminuito. La rotazione continua del sito di iniezione all'interno di una determinata area può contribuire a ridurre o ad abolire queste reazioni.–

Reazioni di ipersensibilità

Si può verificare l'arrossamento non specifico e transitorio nel sito di iniezione. In rari casi, le reazioni di ipersensibilità locali di tipo immediato o ritardato (ad esempio reazioni di Arthus) possono essere dovute all'insulina o agli altri eccipienti. Esse possono manifestarsi come prurito locale, papule, eritema, indurimento o un insolito intenso dolore nel sito di inoculazione, ma anche come noduli cutanei o sottocutanei. Tali reazioni di ipersensibilità possono anche diffondersi nell'area circostante il sito di iniezione.
Reazioni di ipersensibilità generalizzate di tipo immediato all'insulina o a qualsiasi altro eccipiente sono molto rare. Possono essere accompagnate, per esempio, da reazioni epidermiche sistemiche, angioedema, broncospasmo, ipotensione e shock con pericolo per la vita. Se tali reazioni avvenissero, è necessario cambiare la preparazione insulinica o attuare una desensibilizzazione (vedi punto 4.3).

Altre reazioni

La somministrazione di insulina può determinare la formazione di anticorpi anti-insulina. In rari casi la presenza di tali anticorpi può richiedere un aggiustamento del dosaggio al fine di correggere una tendenza all'iperglicemia o all'ipoglicemia.
L'insulina può causare una ritenzione di sodio ed edema, particolarmente se è stato migliorato un precedente cattivo controllo metabolico con una terapia insulinica intensiva.
Come conseguenza di una ipoglicemia acuta di grado relativamente elevato (ad esempio nel trattamento di chetoacidosi o di una condizione di iperglicemia-iperosmolare) si possono manifestare ipokaliemia (con possibili complicazioni cardiache) o edema cerebrale.

4.9 Sovradosaggio

Sintomi

Un sovradosaggio di insulina può determinare una grave e talvolta persistente e pericolosa ipoglicemia.

Misure

Se il paziente è conscio deve immediatamente assumere da 10 a 20 g di glucosio (o una quantità equivalente di un altro zucchero) e ripeterlo se necessario circa ogni 20 minuti. Inoltre, devono essere somministrati carboidrati ad azione prolungata.
Se il paziente non è cosciente, occorre somministrare per via intramuscolare 1 mg di glucagone. Non vi è un rischio rilevante confrontato con il beneficio previsto nell'iniettare il glucagone anche nel caso in cui l'ipoglicemia non sia certa. Tale trattamento non può essere tuttavia praticato dopo un elevato consumo di alcool (in tal caso il glucagone non può esercitare un effetto adeguato).
Come alternativa al glucagone o se l'iniezione di glucagone non è sufficiente a ristabilire immediatamente il controllo metabolico, agli adulti possono essere somministrati per via endovenosa da 20 a 30 ml di una soluzione di glucosio al 30 - 50% e questa dose può essere ripetuta quando necessario. Nei bambini la dose è ridotta in funzione del peso corporeo.

Se l'ipoglicemia è grave o di lunga durata è normalmente necessario che l'iniezione di glucagone e/o di glucosio sia seguita da un'infusione di una soluzione di glucosio a più bassa concentrazione (mentre simultaneamente si monitora il valore della glicemia) per prevenire il ripetersi della ipoglicemia. Inoltre, può essere ripetuta la somministrazione di glucagone (i.m. o s.c.). Nei bambini, a causa del possibile rischio di danno da iperglicemia, il glucosio deve essere somministrato con estrema cautela e nel contempo devono essere monitorati i livelli di glucosio ematico.
Una volta che il paziente ha ripreso conoscenza, devono essere somministrati oralmente i carboidrati a lunga azione al fine di prevenire una ipoglicemia.

E' necessario un attento monitoraggio fino a quando non si è stabilito che il paziente è fuori pericolo. Occorre ricordare che l'ipoglicemia può ripresentarsi dopo un iniziale recupero e che i sintomi soggettivi tipici di una seconda crisi ipoglicemica possono essere diversi, deboli o assenti.
L'ospedalizzazione può essere necessaria in alcune circostanze, anche come misura precauzionale.
Può anche essere necessario un monitoraggio e un trattamento in terapia intensiva.

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Agente antidiabetico. Codice ATC: A10AD01 Insulina umana ad azione intermedia combinata con insulina ad azione rapida.

Meccanismo d'azione

Insulina
- riduce i livelli di glucosio ematico e determina effetti anabolici mentre riduce gli effetti catabolici.
- aumenta il trasporto di glucosio all'interno delle cellule così come la formazione di glicogeno nei muscoli e nel fegato e migliora l'utilizzazione del piruvato. Inibisce la glicogenolisi e la gluconeogenesi.
- incrementa la lipogenesi nel fegato e nel tessuto adiposo e inibisce la lipolisi.
- promuove il richiamo intracellulare di aminoacidi e promuove la sintesi proteica
- aumenta il richiamo di potassio a livello intracellulare.

Caratteristiche farmacodinamiche

Insuman Comb 25 (sospensione di insulina isofano bifasica con insulina disciolta al 25%) è un'insulina con inizio di attività graduale e lunga durata d'azione. Dopo somministrazione

sottocutanea l'inizio dell'attività si manifesta in circa 30 - 60 minuti; la fase di massima attività è compresa tra 2 e 4 ore dopo l'iniezione, con una durata di azione tra 12 e 19 ore.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Nei soggetti sani, l'emivita sierica dell'insulina è di circa 4 - 6 minuti. Essa risulta più prolungata nei pazienti con grave insufficienza renale. Tuttavia va sottolineato che la farmacocinetica dell'insulina non riflette la sua azione metabolica.

5.3 *Dati preclinici di sicurezza*

La tossicità acuta è stata studiata nei ratti dopo somministrazione sottocutanea. Non è stato rilevato alcun evidente effetto tossico. Studi sugli effetti farmacodinamici dopo somministrazione sottocutanea nel coniglio e nel cane hanno evidenziato le reazioni ipoglicemiche attese.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Protamina solfato, m-cresolo, fenolo, cloruro di zinco, sodio diidrogeno fosfato biidrato, glicerolo, sodio idrossido, acido cloridrico, acqua per preparazioni iniettabili.

6.2 Incompatibilità

Come tutte le preparazioni di insulina, Insuman Comb 25 non deve essere miscelata con soluzioni che contengano agenti riducenti come i tioli ed i solfiti. Occorre inoltre ricordare che

- i cristalli di protamina insulina precipitano ad un range di pH acido e
- la parte solubile dell'insulina precipita ad un pH nel range di 4.5 - 6.5.

Per quanto riguarda la miscelabilità e l'incompatibilità con altre insuline vedere il punto 4.2.
Occorre fare attenzione che alcool o altri disinfettanti non siano presenti nelle sospensioni di insulina.

6.3 Periodo di stabilità

A patto che le condizioni di conservazione per lunghi periodi descritte al punto 6.4 siano rispettate, il prodotto in confezionamento integro ha una validità di 2 anni. La data di scadenza è riportata sulla scatola e sulla etichetta della fiala.
Una volta aperta, la fiala può essere utilizzata fino a 4 settimane a patto che le condizioni di conservazione indicate al punto 6.4 siano rispettate.
Occorre ricordare che la data della prima utilizzazione della fiala dovrebbe essere annotata sull'etichetta.

6.4 Speciali precauzioni per la conservazione

Condizioni di conservazione a lungo termine: Insuman Comb 25 deve essere mantenuta al riparo dalla luce diretta a una temperatura temperature compresa fra + 2°C e + 8°C (ad esempio nel frigorifero). Insuman Comb 25 non deve essere congelata; occorre assicurarsi che il contenitore non sia in contatto direttamente con il compartimento congelatore o con pacchi congelati.
Condizioni di conservazione durante l'uso: Una volta usata la fiala può essere conservata a temperatura fino a + 25°C, ma lontano da una fonte di calore o luce diretta.

6.5 Natura e contenuto della confezione

Una fiala da 10 ml (incolore con vetro di tipo I) con una capsula in alluminio ghierata con inserita una guarnizione (gomma clorobutilica di tipo I grigia) e con un cappuccio a strappo (polipropilene). Contenuto: 10 ml di sospensione corrispondenti a 400 U.I. di insulina.
Sono disponibili confezioni da 1 e da 5 fiale.

6.6 Istruzioni per l'impiego/la manipolazione e per l'eliminazione del medicinale inutilizzato o degli scarti del suddetto medicinale (se necessario)

Prima di aspirare l'insulina dalla fiala la prima volta, togliere la capsula di protezione in plastica. Immediatamente prima di aspirare dalla fiala con la siringa, l'insulina deve essere risospesa. Per effettuare questa manovra occorre ruotare la fiala ponendola in diagonale fra il palmo delle mani. Non agitare la fiala vigorosamente poiché ciò può determinare delle variazioni nella sospensione (può portare ad un aspetto brinato; vedi oltre) e provocare la formazione di schiuma. La schiuma può interferire con la corretta misurazione della dose.

Dopo aver risospeso, il liquido deve apparire uniformemente lattiginoso. Insuman Comb 25 non può essere utilizzata se questa manovra non ha esito positivo, per esempio se la sospensione rimane limpida, o se si formano piccoli grumi, particelle o fiocchi nell'insulina o bastoncini sulla parete o sul fondo della fiala. Queste situazioni danno talvolta alla fiala una apparenza brinata. In questi casi, deve essere utilizzata una nuova fiala il cui contenuto abbia un aspetto uniforme ed il paziente deve informare il medico o il farmacista. E' necessario cambiare fiala e informare il medico e il farmacista se il fabbisogno di insulina cambia sostanzialmente.

Miscele di insulina

Se devono essere aspirate due differenti insuline in una singola siringa, si raccomanda di aspirare prima l'insulina ad azione pronta per prevenire la contaminazione della fiala con la preparazione ritardo. E' opportuno iniettare immediatamente dopo la miscelazione.
Non devono essere mescolate insuline con differenti concentrazioni (ad esempio, 100 U.I. per ml - e 40 U.I. per ml).

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Hoechst AG, D-65926 Frankfurt am Main, Germania

8. NUMERO DI ISCRIZIONE NEL REGISTRO COMUNITARIO DEI MEDICINALI

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE / DEL RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Insuman Comb 50 100 U.I./ml in fiale

2. COMPOSIZIONE QUALItativa e QUANTITATIVA

Insuman Comb 50 è una sospensione bifasica di insulina isofano con 50% di insulina regolare e 50% di insulina isofano. Ogni ml di Insuman Comb 50 contiene 100 U.I. di insulina umana. Ogni fiala contiene 5 ml, equivalenti a 500 U.I. di insulina.
Ogni U.I. (Unità Internazionale) corrisponde a 0,035 mg di insulina umana anidra.
L'insulina umana contenuta in Insuman Comb 50 è prodotta con DNA ricombinante utilizzando ceppi di *Escherichia coli* K 12.

3. FORMA FARMACEUTICA

Sospensione iniettabile in fiale. Per somministrazione sottocutanea o intramuscolare.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Terapia del diabete mellito quando sia necessario un apporto insulinico.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Generalità

Il trattamento con Insuman Comb 50 deve essere iniziato e controllato da un medico.

I livelli ematici di glucosio attesi, le preparazioni di insulina da utilizzare ed il dosaggio di insulina (dosi e tempi di somministrazione) devono essere determinati individualmente e modificati secondo la dieta, l'attività fisica e lo stile di vita del singolo paziente.
Il rischio di ipoglicemia deve essere tenuto in considerazione qualora sia necessario mantenere normali livelli di glucosio ematico. La terapia insulinica necessita generalmente di un'appropriata educazione del paziente e di un auto-monitoraggio. E' necessario stabilire se e come il paziente sia in grado di gestire il proprio trattamento insulinico e di monitorare il controllo metabolico.

Le dosi individuali di insulina dipendono dalle determinazioni della glicemia come pure dall'attività fisica del paziente e dall' apporto di carboidrati.
Il medico curante deve istruire il paziente circa la frequenza ed i tempi delle misurazioni della glicemia, e sulla necessità e le modalità delle eventuali misurazioni della glicosuria e dei corpi chetonici urinari. Viene pure consigliato di monitorare il controllo metabolico attraverso determinazioni regolari della emoglobina glicosilata (vedi anche il punto 4.4.).

Deve essere tenuto in considerazione, in particolare durante la terapia insulinica per via intramuscolare o sottocutanea, che l'assorbimento dell'insulina è soggetto a fattori fisiologici ed esterni (ad esempio, la perfusione tissutale, l'esercizio fisico, la temperatura).
I pazienti devono essere aggiornati sul comportamento da tenere in caso non sia assunto il dosaggio prescritto, sia stata somministrata inavvertitamente una dose di insulina troppo elevata o sia stata omessa un'intera dose di insulina o ancora se essi devono saltare un pasto o se non possono assumere cibo agli intervalli previsti.

Dosi giornaliere e tempi di somministrazione

Non ci sono regole fisse per il dosaggio dell'insulina. Tuttavia, la richiesta giornaliera media di insulina varia spesso tra 0.5 e 1.0 U.I. per Kg di peso corporeo. La richiesta metabolica basale è compresa tra il 40 ed il 60% della richiesta totale quotidiana.
Normalmente Insuman Comb 50 viene iniettata per via sottocutanea 20 - 30 minuti prima di un pasto.

Passaggio a Insuman Comb 50

Un aggiustamento del dosaggio si rende necessario quando ai pazienti viene variato il tipo di insulina somministrato. Ciò avviene, per esempio, quando si passa da:
- un'insulina animale (specialmente un'insulina bovina) all'insulina umana (a causa della minore affinità dell'insulina umana per gli anticorpi anti-insulina; si pensa pure che l'insulina umana sia assorbita più rapidamente dalla zona di iniezione).
- una preparazione di insulina umana ad un'altra.
- un regime di insulina regolare pura a uno con insulina ritardo.

La necessità di adattare (ad esempio, ridurre) la dose può verificarsi immediatamente dopo la variazione da un tipo di insulina ad un altro. Alternativamente, questa necessità può emergere gradualmente, anche in un periodo di diverse settimane.

Nel passaggio da un'insulina animale ad una umana, la riduzione di dosaggio può essere necessaria in particolare nei pazienti che:
- erano già mantenuti precedentemente in un intervallo glicemico relativamente basso.
- presentano una tendenza all'ipoglicemia.
- hanno richiesto alte dosi di insulina per la presenza di anticorpi anti-insulina.

Un programma di monitoraggio metabolico particolarmente frequente è necessario nel periodo del passaggio da un tipo di insulina ad un altro e nelle prime settimane successive. In pazienti che richiedono alte dosi di insulina per la presenza di anticorpi anti-insulina, occorre considerare la necessità che tale passaggio avvenga sotto il controllo medico in ambiente ospedaliero o in ambiente similare.

Successiva ottimizzazione del dosaggio

Il miglioramento del controllo metabolico può causare una aumentata sensibilità all'insulina, determinando una ridotta richiesta di insulina. L'ottimizzazione del dosaggio può anche essere necessaria, per esempio, se
- varia il peso del paziente.
- varia lo stile di vita del paziente.
- sussistono altre circostanze che possono causare un'aumentata suscettibilità all'ipo- o iperglicemia (vedi punto 4.4).

Il dosaggio può anche essere ottimizzato durante malattie intercorrenti (vedi 4.4).

Somministrazione

Insuman Comb 50 contiene 100 U.I. di insulina per ml di sospensione. **Devono essere utilizzate siringhe apposite per questa concentrazione di insulina (100 U.I. per ml).** Le siringhe non devono contenere altri farmaci o residui (per esempio, tracce di eparina).
Insuman Comb 50 deve essere somministrata per iniezione sottocutanea profonda. In linea generale, Insuman Comb 50 può anche essere somministrata per via intramuscolare.
Dopo iniezione intramuscolare, l'inizio dell'attività è leggermente più rapida e la durata dell'azione è leggermente più breve che dopo iniezione sottocutanea.
Insuman Comb 50 non deve mai essere iniettata per via endovenosa.
L'insulina non è in grado di abbassare significativamente i livelli glicemici se somministrata per via orale.

L'assorbimento dell'insulina e di conseguenza la diminuzione dei livelli ematici di glucosio può variare secondo l'area di iniezione utilizzata (per esempio, la parete addominale rispetto all'area della coscia). Il paziente può quindi variare l'area di iniezione solo dopo aver consultato il medico. **Tuttavia, i siti di iniezione all'interno dell'area di iniezione devono essere ruotati tra un'iniezione e la successiva.**

Miscele di insuline

Insuman Comb 50 può essere miscelata con tutte le insuline umane Hoechst, ma NON con quelle specificatamente destinate all'uso in pompe per insulina. Insuman Comb 50 NON deve anche essere miscelata con insuline di origine animale.

4.3 Controindicazioni

In linea generale, Insuman Comb 50 non deve essere somministrata a pazienti che sono allergici a questa insulina o ad uno degli eccipienti (vedi 6.1). Ci possono, tuttavia, essere casi in cui non è disponibile nessuna altra preparazione insulinica (ovvero meglio tollerata) e dove non è possibile in alcun modo evitare la somministrazione di insulina. In questi casi, la somministrazione di Insuman Comb 50 deve essere continuata solo sotto controllo e, se necessario, con un concomitante trattamento antiallergico.
Quando ad un paziente con allergia ad insulina animale si somministra Insuman Comb 50, è possibile osservare reazioni crociate immunologiche fra insulina umana ed animale. Inoltre, in casi di allergia ad insulina animale occorre eseguire un test intradermico prima di somministrare Insuman Comb 50.

L'insulina non deve essere somministrata in caso di ipoglicemia imminente o manifesta.

Uno stretto controllo glicemico con aumentato rischio di ipoglicemia può essere controindicato nei pazienti con significativa stenosi coronarica o dei vasi sanguigni che irrorano il cervello (rischio di complicanze cardiache o cerebrali dell'ipoglicemia) così come nei pazienti con retinopatia proliferativa, specie se non trattata con il laser (rischio di amaurosi conseguente all'ipoglicemia).

Insuman Comb 50 non deve essere somministrata per via endovenosa e non deve essere utilizzata con pompe di infusione o con pompe per insulina esterne o impiantabili.

4.4 *Speciali avvertenze e opportune precauzioni d'impiego*

Speciali avvertenze

Iperglicemia

Un aumento dei livelli ematici di glucosio, iperglicemia, chetoacidosi così come stati di iperosmolarità possono intervenire, per esempio, se
- le dosi di insulina sono troppo basse rispetto alle quantità di carboidrati assunti con la dieta.
- l'effetto dell'insulina risulta diminuito (per esempio, a causa di una non corretta conservazione).
- l'esercizio fisico è ridotto.
- la sensibilità all'insulina è ridotta a causa di stress emotivi o fisici dovuti, per esempio, ad un trauma, un intervento chirurgico, un'infezione febbrile o altra patologia.
- vengono somministrati contemporaneamente farmaci con effetto iperglicemico.

Segni e sintomi di uno squilibrio metabolico iperglicemico includono sete, poliuria, glicosuria, chetonuria, astenia, disidratazione cutanea, arrossamento del viso, anoressia, ipotensione e tachicardia. In particolare devono essere immediatamente presi in considerazione sintomi quali il vomito, il dolore addominale, la respirazione profonda rapida, sonnolenza e coma, con concomitante chetoacidosi. Un peggioramento del controllo metabolico può essere pericoloso per la vita.
In relazione alla disponibilità di insulina, la chetoacidosi si può manifestare entro ore o giorni. Non appena si manifestano segni e sintomi di un possibile peggioramento del controllo metabolico occorre valutare il glucosio ematico ed i chetoni urinari e, se necessario, deve essere iniziato immediatamente un trattamento.

Ipoglicemia

Si può osservare uno stato di ipoglicemia qualora le dosi di insulina risultassero troppo alte rispetto alla reale necessità.

Segni e sintomi neurologici di ipoglicemia comprendono emicrania, fame insaziabile, nausea, vomito, apatia, sonnolenza, disturbi del sonno, inquietudine, aggressività, difficoltà di concentrazione e di reazioni, umore depresso, confusione, difficoltà di parola, afasia, disordini della vista, tremore, paresi, disturbi sensoriali, sensazione di formicolio e di intorpidimento della bocca, vertigini, perdita dell'autocontrollo, debolezza, delirio, convulsioni, sopore, perdita della conoscenza fino ad arrivare al coma, respiro superficiale, bradicardia. Il quadro clinico di un grave

attacco ipoglicemico può assomigliare a quello di un insulto cerebro-vascolare. La maggior parte dei pazienti con un buon controllo glicemico può presentare lievi episodi ipoglicemici senza sperimentare gravi sintomi di neuroglicopenia.
In molti pazienti, i segni e i sintomi neurologici di ipoglicemia sono preceduti da segni di contro-regolazione di tipo adrenergico. In linea generale, più rapido e profondo è l'abbassamento della glicemia, più marcato si presenta il fenomeno della contro-regolazione e della relativa sintomatologia. Questi comprendono sudorazione, cute umida, ansia, tachicardia, ipertensione, palpitazioni, angina pectoris e aritmia cardiaca.

Attacchi ipoglicemici gravi, specialmente se sono ricorrenti, possono determinare un danno neurologico. Episodi ipoglicemici prolungati e gravi possono avere un esito fatale.

I sintomi di allarme dell' ipoglicemia possono essere diversi, meno evidenti o assenti:
- dopo un precedente episodio ipoglicemico.
- pazienti con marcato miglioramento del controllo glicemico, ad esempio con trattamento insulinico intensivo (vedi anche sotto 'Opportune precauzioni d'impiego').
- nei casi in cui l'ipoglicemia si sviluppi gradualmente.
- nei pazienti anziani.
- nel caso di una neuropatia autonomica.
- in pazienti con una lunga storia di diabete.
- in pazienti che soffrono di disturbi psichiatrici.
- in pazienti che ricevono contemporaneamente alcuni altri trattamenti farmacologici (vedi il paragrafo 4.5).

Se si osservano valori di emoglobina glicosilata normali o anche diminuiti occorre pensare che siano avvenuti episodi ricorrenti, non riconosciuti di ipoglicemia, specialmente notturni.

Il rischio di ipoglicemia è elevato
- all'inizio del trattamento insulinico.
- nel passaggio ad un diverso tipo di insulina.
- in pazienti vicini ad un normale controllo glicemico.
- in pazienti con marcate fluttuazioni dei livelli di glucosio ematico.

La probabilità di ipoglicemia è maggiore in pazienti che in passato hanno avuto episodi ipoglicemici severi.

Un grande numero di fattori aumenta la suscettibilità all'ipoglicemia. Questi includono:
- un inappropriato dosaggio insulinico, dosi troppo alte, errori nella somministrazione.
- la mancata cooperazione del paziente (particolarmente negli anziani: incapacità a cooperare).
- pasti omessi, pasti più piccoli dell'usuale, variazioni nella dieta.
- vomito, diarrea.
- consumo di alcool (motivo: riduzione della gluconeogenesi), particolarmente se a digiuno.
- esercizio fisico non abituale, aumentato o prolungato.
- diminuita o ridotta consapevolezza dei sintomi segnali di ipoglicemia.
- migliorata sensibilità all'insulina, per esempio, per superamento dei fattori di stress.
- funzionalità renale variata (ragione: minor richiesta di insulina per un ridotto metabolismo insulinico). Nei pazienti anziani, il progressivo deterioramento della funzionalità renale può determinare una diminuzione della richiesta di insulina.
- severa diminuzione della funzionalità epatica (motivo: riduzione della gluconeogenesi, ridotto metabolismo insulinico con conseguente riduzione della domanda di insulina).
- disordini non compensati del sistema endocrino riguardanti il metabolismo dei carboidrati o della contro-regolazione dell'ipoglicemia (per esempio, nell'ipotiroidismo e nell'insufficienza ipofisaria anteriore o surrenalica).
- co-somministrazione di farmaci ad attività ipoglicemica.
- variazione dell'area di iniezione (motivo: differente assorbimento).

Alcuni fattori possono richiedere un particolare monitoraggio e necessitare di un'ottimizzazione del dosaggio.

L'ipoglicemia può normalmente essere corretta con un'immediata assunzione di carboidrati. Allo scopo di permetterne una pronta correzione, i pazienti devono sempre avere con loro almeno 20 g di glucosio.

Opportune precauzioni d'impiego

Ai pazienti deve essere spiegato come aspirare la dose corretta e miscelare le insuline (se necessario). Devono inoltre essere istruiti sulle norme igieniche e sulle corrette tecniche di iniezione ed infine essere informati dell'importanza di ruotare i siti di iniezione.
Il trattamento insulinico richiede una costante vigilanza per il rischio di iper- e ipoglicemia. I pazienti ed i loro familiari devono sapere come comportarsi in caso di iper- o ipoglicemia anche sospetta e quando occorre avvisare il medico.
Se il controllo glicemico non è ottimale, o se il paziente mostra una tendenza ad episodi iperglicemici o ipoglicemici, è necessario rivedere i siti e le tecniche di iniezione, la manualità e la funzionalità del dispositivo di iniezione, così come la dieta e tutti gli altri fattori che possono determinare iper- o ipoglicemia prima di effettuare variazioni della dose di insulina.

Ipoglicemia

Pazienti per i quali il controllo glicemico si è mostrato decisamente migliorato (ad esempio, dopo terapia insulinica intensiva) possono anche non mostrare alcuni o tutti i sintomi tipici di ipoglicemia. Ciò può avvenire quando si hanno modesti decrementi nei valori di glicemia tali da provocare uno stato ipoglicemico che a sua volta determina solo una debole reazione contro-regolatoria adrenergica. Questi pazienti possono quindi presentare un'ipoglicemia grave con perdita di conoscenza senza che ciò possa essere riconosciuto immediatamente e si abbia modo e tempo per prevenirlo.

Ai pazienti deve essere spiegato come riconoscere i sintomi di allarme e come intervenire. I pazienti con sintomi di allarme adrenergici deboli o assenti devono essere istruiti al fine di riconoscere i sintomi neurologici di ipoglicemia allo stadio iniziale. In molti pazienti che non sono capaci di identificare in modo affidabile i sintomi tipici un incremento dell'autocontrollo glicemico può essere sufficiente a ridurre il rischio di ipoglicemia. In alcuni pazienti, tuttavia, può essere appropriato avere un controllo glicemico meno stretto, e può essere necessario modificare lo stile di vita (ad esempio, evitare situazioni che sono potenzialmente pericolose per loro stessi o per altri).

Retinopatia diabetica

Nei pazienti con retinopatia diabetica si raccomanda di evitare una repentina normalizzazione dei valori metabolici. In tal caso, la retinopatia potrebbe peggiorare temporaneamente. Vedi punto 4.3.

Malattie intercorrenti

Malattie intercorrenti necessitano di un monitoraggio metabolico intensificato. In molti casi i tests delle urine per i chetoni sono indicativi, e spesso è necessario modificare la dose di insulina. La domanda di insulina risulta spesso aumentata. Deve essere mantenuto un apporto di carboidrati anche se i pazienti mangiano poco o non mangiano oppure vomitano etc. L'insulina non deve mai essere completamente sospesa.
I pazienti devono informare i loro medici curanti qualora intervenga un'altra malattia, ed anche altri medici che dovessero avere in cura i pazienti devono essere informati della presenza di diabete e del trattamento corrente.

Viaggi

Prima di iniziare un viaggio occorre chiarire tutte le necessità legate alla terapia diabetica, ad esempio

- approvvigionamento di insulina, capacità di richiedere le preparazioni di insulina nel paese di destinazione, conservazione dell'insulina.
- approvvigionamento dei materiali per effettuare il monitoraggio metabolico e per praticare le iniezioni.
- dosaggio dell'insulina durante il viaggio, cambiamento dell'ora secondo le zone geografiche interessate.
- rischi possibili di nuove malattie.

4.5 Interazioni con altri medicinali e interazioni di qualsiasi altro genere

La somministrazione concomitante di alcuni farmaci può aumentare l'effetto ipoglicemizzante e sulla suscettibilità all'ipoglicemia, per cui è necessaria una ottimizzazione del dosaggio. Questi farmaci comprendono:
altri farmaci antidiabetici orali (nel diabete di tipo II); ACE inibitori; acido acetilsalicilico e altri salicilati come l'acido para-amminosalicilico (specialmente ad alte dosi; a dosaggi tossici, inoltre, si ha un aumento del glucosio ematico); amfetamine; antibiotici sulfamidici; cibenzoline; ciclofosfamide; disopiramide; fenfluramina; fenossibenzamina; fentolamina; fibrati; fluoxetina; guanetidina; ifosfamide; MAO inibitori; pentossifillina; perexilina; propoxifene; somatostatina e analoghi della somatostatina; steroidi anabolizzanti ed ormoni sessuali maschili; tetracicline; tritoqualina; trofosfamide.

Altri farmaci possono ridurre l'effetto ipoglicemizzante e aumentare la tendenza all'iperglicemia. L'ottimizzazione del dosaggio insulinico può divenire necessario anche in tali casi. Questi farmaci comprendono:
acido nicotinico in alte dosi; ACTH (corticotropina); barbiturici; corticosteroidi; danazolo; diazossido; diuretici; doxazosina; eparina; epinefrina (adrenalina), salbutamolo, terbutalina e altri agenti simpatico-mimetici; estrogeni e progestinici; fenitoina; fenotiazina; glucagone; isoniazide; lassativi compresa la fenolftaleina dopo uso prolungato (a causa di un decremento dei livelli sierici di potassio); ormoni tiroidei; prazosin; somatotropina.

Clonidina, reserpina e sali di litio possono potenziare o ridurre gli effetti del controllo del glucosio ematico da parte dell'insulina. La pentamidina può causare ipoglicemia, a volte seguita da iperglicemia.

I beta-bloccanti diminuiscono la tolleranza al glucosio e, in pazienti con diabete mellito, ciò può causare un'alterazione del controllo metabolico. Inoltre i beta-bloccanti aumentano la tendenza all'ipoglicemia (motivo: alterazione della contro-regolazione).

Sotto l'effetto di farmaci simpaticolitici come beta-bloccanti, clonidina, guanitidina e reserpina, i segni di contro-regolazione adrenergica possono essere ridotti o assenti.

L'alcool può provocare un incremento dei livelli di glicemia. Una grande quantità di alcool può ridurre la gluconeogenesi e quindi aumentare il rischio di ipoglicemia. Deve essere preso in considerazione il contenuto in carboidrati di una bevanda alcolica.

4.6 Uso durante la gravidanza e l'allattamento

Gravidanza

Se non trattato durante la gravidanza, il diabete mellito costituisce un rischio durante lo sviluppo intrauterino. La terapia diabetica deve quindi essere continuata durante la gravidanza.

L'insulina non attraversa la barriera placentare. Sia l'ipoglicemia sia l'iperglicemia aumentano il rischio di malformazioni fetali e della morte intra-uterina. L'iperglicemia aumenta il rischio di macrosomia (quest'ultima porta ad un incremento del rischio di parto distocico). Occorre quindi prestare molta attenzione al controllo glicemico e al monitoraggio metabolico durante la gravidanza e le pazienti devono informare i loro medici se pensano di iniziare una gravidanza o sono già in gravidanza.

Le quantità di insulina richieste variano durante la gravidanza e necessariamente dovrà essere ottimizzato il dosaggio. La quantità necessaria diminuisce nel primo trimestre di gravidanza e aumenta nell'ultimo periodo (generalmente a partire dal secondo trimestre). Immediatamente dopo il parto, la quantità di insulina necessaria diminuisce rapidamente (aumenta il rischio di ipoglicemia).

Non si ha esperienza con l'uso di Insuman Comb 50 in gravidanza.

Allattamento

Non ci sono controindicazioni all'uso di Insuman Comb 50 durante l'allattamento. Le donne che allattano possono richiedere un aggiustamento del dosaggio insulinico e della dieta.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare e sull'uso di macchine

La capacità del paziente di concentrarsi e reagire può mutare a causa di ipoglicemia o iperglicemia o anche, per esempio, per una diminuzione della vista (vedi il paragrafo 4.8). Ciò può essere un rischio in situazioni dove queste caratteristiche sono di particolare importanza (ad esempio, guidando un'auto o lavorando con delle macchine).

4.8 Effetti indesiderati

Ipoglicemia

L'ipoglicemia può essere causata da una dose di insulina maggiore di quella richiesta. Vedere anche paragrafo 4.4.

Occhi

Una variazione marcata del controllo glicemico può causare un peggioramento temporaneo della vista (motivo: temporanea alterazione nella imbibizione e quindi nell'indice di rifrazione del cristallino, dovuta ai valori di glucosio ematico).
Una repentina normalizzazione della glicemia può causare un peggioramento temporaneo della retinopatia. Nei pazienti con retinopatia proliferativa, in particolare se non trattati con laser, attacchi ipoglicemici gravi possono causare amaurosi.

Lipoipertrofia, lipoatrofia

La lipoipertrofia può presentarsi nella zona di inoculo come effetto lipogenico locale dell'insulina; la lipoatrofia può essere il risultato di reazioni infiammatorie croniche locali. In entrambi i casi, l'assorbimento locale di insulina può essere diminuito. La rotazione continua del sito di iniezione all'interno di una determinata area può contribuire a ridurre o ad abolire queste reazioni.

Reazioni di ipersensibilità

Si può verificare l'arrossamento non specifico e transitorio nel sito di iniezione. In rari casi, le reazioni di ipersensibilità locali di tipo immediato o ritardato (ad esempio reazioni di Arthus) possono essere dovute all'insulina o agli altri eccipienti. Esse possono manifestarsi come prurito locale, papule, eritema, indurimento o un insolito intenso dolore nel sito di inoculazione, ma anche come noduli cutanei o sottocutanei. Tali reazioni di ipersensibilità possono anche diffondersi nell'area circostante il sito di iniezione.
Reazioni di ipersensibilità generalizzate di tipo immediato all'insulina o a qualsiasi altro eccipiente sono molto rare. Possono essere accompagnate, per esempio, da reazioni epidermiche sistemiche, angioedema, broncospasmo, ipotensione e shock con pericolo per la vita. Se tali reazioni avvenissero, è necessario cambiare la preparazione insulinica o attuare una desensibilizzazione (vedi punto 4.3).

Altre reazioni

La somministrazione di insulina può determinare la formazione di anticorpi anti-insulina. In rari casi la presenza di tali anticorpi può richiedere un aggiustamento del dosaggio al fine di correggere una tendenza all'iperglicemia o all'ipoglicemia.
L'insulina può causare una ritenzione di sodio ed edema, particolarmente se è stato migliorato un precedente cattivo controllo metabolico con una terapia insulinica intensiva.
Come conseguenza di una ipoglicemia acuta di grado relativamente elevato (ad esempio nel trattamento di chetoacidosi o di una condizione di iperglicemia-iperosmolare) si possono manifestare ipokaliemia (con possibili complicazioni cardiache) o edema cerebrale.

4.9 Sovradosaggio

Sintomi

Un sovradosaggio di insulina può determinare una grave e talvolta persistente e pericolosa ipoglicemia.

Misure

Se il paziente è conscio deve immediatamente assumere da 10 a 20 g di glucosio (o una quantità equivalente di un altro zucchero) e ripeterlo se necessario circa ogni 20 minuti. Inoltre, devono essere somministrati carboidrati ad azione prolungata.
Se il paziente non è cosciente, occorre somministrare per via intramuscolare 1 mg di glucagone. Non vi è un rischio rilevante confrontato con il beneficio previsto nell'iniettare il glucagone anche nel caso in cui l'ipoglicemia non sia certa. Tale trattamento non può essere tuttavia praticato dopo un elevato consumo di alcool (in tal caso il glucagone non può esercitare un effetto adeguato).
Come alternativa al glucagone o se l'iniezione di glucagone non è sufficiente a ristabilire immediatamente il controllo metabolico, agli adulti possono essere somministrati per via endovenosa da 20 a 30 ml di una soluzione di glucosio al 30 - 50% e questa dose può essere ripetuta quando necessario. Nei bambini la dose è ridotta in funzione del peso corporeo.

Se l'ipoglicemia è grave o di lunga durata è normalmente necessario che l'iniezione di glucagone e/o di glucosio sia seguita da un'infusione di una soluzione di glucosio a più bassa concentrazione (mentre simultaneamente si monitora il valore della glicemia) per prevenire il ripetersi della ipoglicemia. Inoltre, può essere ripetuta la somministrazione di glucagone (i.m. o s.c.). Nei bambini, a causa del possibile rischio di danno da iperglicemia, il glucosio deve essere somministrato con estrema cautela e nel contempo devono essere monitorati i livelli di glucosio ematico.
Una volta che il paziente ha ripreso conoscenza, devono essere somministrati oralmente i carboidrati a lunga azione al fine di prevenire una ipoglicemia.

E' necessario un attento monitoraggio fino a quando non si è stabilito che il paziente è fuori pericolo. Occorre ricordare che l'ipoglicemia può ripresentarsi dopo un iniziale recupero e che i sintomi soggettivi tipici di una seconda crisi ipoglicemica possono essere diversi, deboli o assenti.
L'ospedalizzazione può essere necessaria in alcune circostanze, anche come misura precauzionale.
Può anche essere necessario un monitoraggio e un trattamento in terapia intensiva.

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Agente antidiabetico. Codice ATC: A10AD01 Insulina umana ad azione intermedia combinata con insulina ad azione rapida.

Meccanismo d'azione

Insulina
- riduce i livelli di glucosio ematico e determina effetti anabolici mentre riduce gli effetti catabolici.
- aumenta il trasporto di glucosio all'interno delle cellule così come la formazione di glicogeno nei muscoli e nel fegato e migliora l'utilizzazione del piruvato. Inibisce la glicogenolisi e la gluconeogenesi.
- incrementa la lipogenesi nel fegato e nel tessuto adiposo e inibisce la lipolisi.
promuove il richiamo intracellulare di aminoacidi e promuove la sintesi proteica.
- aumenta il richiamo di potassio a livello intracellulare.

Caratteristiche farmacodinamiche

Insuman Comb 50 (sospensione di insulina isofano bifasica con insulina disciolta al 50%) è un'insulina con inizio di attività rapido e con una durata d'azione moderatamente lunga. Dopo somministrazione sottocutanea l'inizio dell'attività si manifesta in circa 30 minuti; la fase di massima attività è compresa tra 1,5 e 4 ore dopo l'iniezione, con una durata di azione tra 12 e 16 ore.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Nei soggetti sani, l'emivita sierica dell'insulina è di circa 4 - 6 minuti. Essa risulta più prolungata nei pazienti con grave insufficienza renale. Tuttavia va sottolineato che la farmacocinetica dell'insulina non riflette la sua azione metabolica.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

La tossicità acuta è stata studiata nei ratti dopo somministrazione sottocutanea. Non è stato rilevato alcun evidente effetto tossico. Studi sugli effetti farmacodinamici dopo somministrazione sottocutanea nel coniglio e nel cane hanno evidenziato le reazioni ipoglicemiche attese.

6. *INFORMAZIONI FARMACEUTICHE*

6.1 Elenco degli eccipienti

Protamina solfato, m-cresolo, fenolo, cloruro di zinco, sodio diidrogeno fosfato biidrato, glicerolo, sodio idrossido, acido cloridrico, acqua per preparazioni iniettabili.

6.2 Incompatibilità

Come tutte le preparazioni di insulina, Insuman Comb 50 non deve essere miscelata con soluzioni che contengano agenti riducenti come i tioli ed i solfiti. Occorre inoltre ricordare che

- i cristalli di protamina insulina precipitano ad un range di pH acido.
- la parte solubile dell'insulina precipita ad un pH nel range di 4.5 - 6.5.

Per quanto riguarda la miscelabilità e l'incompatibilità con altre insuline vedere il punto 4.2.
Occorre fare attenzione che alcool o altri disinfettanti non siano presenti nelle sospensioni di insulina.

6.3 Periodo di stabilità

A patto che le condizioni di conservazione per lunghi periodi descritte al punto 6.4 siano rispettate, il prodotto in confezionamento integro ha una validità di 2 anni. La data di scadenza è riportata sulla scatola e sulla etichetta della fiala.
Una volta aperta, la fiala può essere utilizzata fino a 4 settimane a patto che le condizioni di conservazione indicate al punto 6.4 siano rispettate.
Occorre ricordare che la data della prima utilizzazione della fiala dovrebbe essere annotata sull'etichetta.

6.4 Speciali precauzioni per la conservazione

Condizioni di conservazione a lungo termine: Insuman Comb 50 deve essere mantenuta al riparo dalla luce diretta a una temperatura temperature compresa fra + 2°C e + 8°C (ad esempio nel frigorifero). Insuman Comb 50 non deve essere congelata; occorre assicurarsi che il contenitore non sia in contatto direttamente con il compartimento congelatore o con pacchi congelati
Condizioni di conservazione durante l'uso: Una volta usata la fiala può essere conservata a temperatura fino a + 25°C, ma lontano da una fonte di calore o luce diretta.

6.5 Natura e contenuto della confezione

Una fiala da 5,0 ml (incolore con vetro di tipo I) con una capsula in alluminio ghierata con inserita una guarnizione (gomma clorobutilica di tipo I grigia) e con un cappuccio a strappo (polipropilene). Contenuto: 5,0 ml di sospensione corrispondenti a 500 U.I. di insulina.
Sono disponibili confezioni da 1 e da 5 fiale.

6.6 Istruzioni per l'impiego/la manipolazione e per l'eliminazione del medicinale inutilizzato o degli scarti del suddetto medicinale (se necessario)

Prima di aspirare l'insulina dalla fiala la prima volta, togliere la capsula di protezione in plastica. Immediatamente prima di aspirare dalla fiala con la siringa, l'insulina deve essere risospesa. Per effettuare questa manovra occorre ruotare la fiala ponendola in diagonale fra il palmo delle mani. Non agitare la fiala vigorosamente poiché ciò può determinare delle variazioni nella sospensione (può portare ad un aspetto brinato; vedi oltre) e provocare la formazione di schiuma. La schiuma può interferire con la corretta misurazione della dose.

Dopo aver risospeso, il liquido deve apparire uniformemente lattiginoso. Insuman Comb 50 non può essere utilizzata se questa manovra non ha esito positivo, per esempio se la sospensione rimane limpida, o se si formano piccoli grumi, particelle o fiocchi nell'insulina o bastoncini sulla parete o sul fondo della fiala. Queste situazioni danno talvolta alla fiala una apparenza brinata.
In questi casi, deve essere utilizzata una nuova fiala il cui contenuto abbia un aspetto uniforme ed il paziente deve informare il medico o il farmacista. E' necessario cambiare fiala e informare il medico e il farmacista se il fabbisogno di insulina cambia sostanzialmente.

Miscele di insulina

Se devono essere aspirate due differenti insuline in una singola siringa, si raccomanda di aspirare prima l'insulina ad azione pronta per prevenire la contaminazione della fiala con la preparazione ritardo. E' opportuno iniettare immediatamente dopo la miscelazione.
Non devono essere mescolate insuline con differenti concentrazioni (ad esempio, 100 U.I. per ml e 40 U.I. per ml).

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Hoechst AG, D-65926 Frankfurt am Main, Germania

8. NUMERO DI ISCRIZIONE NEL REGISTRO COMUNITARIO DEI MEDICINALI

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE / DEL RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Insuman Comb 50 100 U.I./ml in cartucce

2. COMPOSIZIONE QUALItativa e QUANTITATIVA

Insuman Comb 50 è una sospensione bifasica di insulina isofano con 50% di insulina regolare e 50% di insulina isofano. Ogni ml di Insuman Comb 50 contiene 100 U.I. di insulina umana. Ogni cartuccia contiene 3 ml, equivalenti a 300 U.I. di insulina.
Ogni U.I. (Unità Internazionale) corrisponde a 0,035 mg di insulina umana anidra.
L'insulina umana contenuta in Insuman Comb 50 è prodotta con DNA ricombinante utilizzando ceppi di *Escherichia coli* K 12.

3. FORMA FARMACEUTICA

Sospensione iniettabile in cartucce, realizzata per l'utilizzazione congiunta con ®Optipen. Per somministrazione sottocutanea o intramuscolare.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Terapia del diabete mellito quando sia necessario un apporto insulinico.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Generalità

Il trattamento con Insuman Comb 50 deve essere iniziato e controllato da un medico.

I livelli ematici di glucosio attesi, le preparazioni di insulina da utilizzare ed il dosaggio di insulina (dosi e tempi di somministrazione) devono essere determinati individualmente e modificati secondo la dieta, l'attività fisica e lo stile di vita del singolo paziente.
Il rischio di ipoglicemia deve essere tenuto in considerazione qualora sia necessario mantenere normali livelli di glucosio ematico. La terapia insulinica necessita generalmente di un'appropriata educazione del paziente e di un auto-monitoraggio. E' necessario stabilire se e come il paziente sia in grado di gestire il proprio trattamento insulinico e di monitorare il controllo metabolico.

Le dosi individuali di insulina dipendono dalle determinazioni della glicemia come pure dall'attività fisica del paziente e dall' apporto di carboidrati.
Il medico curante deve istruire il paziente circa la frequenza ed i tempi delle misurazioni della glicemia, e sulla necessità e le modalità delle eventuali misurazioni della glicosuria e dei corpi chetonici urinari. Viene pure consigliato di monitorare il controllo metabolico attraverso determinazioni regolari della emoglobina glicosilata (vedi anche il punto 4.4.).

Deve essere tenuto in considerazione, in particolare durante la terapia insulinica per via intramuscolare o sottocutanea, che l'assorbimento dell'insulina è soggetto a fattori fisiologici ed esterni (ad esempio, la perfusione tissutale, l'esercizio fisico, la temperatura).
I pazienti devono essere aggiornati sul comportamento da tenere in caso non sia assunto il dosaggio prescritto, sia stata somministrata inavvertitamente una dose di insulina troppo elevata o sia stata omessa un'intera dose di insulina o ancora se essi devono saltare un pasto o se non possono assumere cibo agli intervalli previsti.

Dosi giornaliere e tempi di somministrazione

Non ci sono regole fisse per il dosaggio dell'insulina. Tuttavia, la richiesta giornaliera media di insulina varia spesso tra 0.5 e 1.0 U.I. per Kg di peso corporeo. La richiesta metabolica basale è compresa tra il 40 ed il 60% della richiesta totale quotidiana.
Normalmente Insuman Comb 50 viene iniettata per via sottocutanea 20 - 30 minuti prima di un pasto.

Passaggio a Insuman Comb 50

Un aggiustamento del dosaggio si rende necessario quando ai pazienti viene variato il tipo di insulina somministrato. Ciò avviene, per esempio, quando si passa da:
- un'insulina animale (specialmente un'insulina bovina) all'insulina umana (a causa della minore affinità dell'insulina umana per gli anticorpi anti-insulina; si pensa pure che l'insulina umana sia assorbita più rapidamente dalla zona di iniezione).
- una preparazione di insulina umana ad un'altra.
- un regime di insulina regolare pura a uno con insulina ritardo.

La necessità di adattare (ad esempio, ridurre) la dose può verificarsi immediatamente dopo la variazione da un tipo di insulina ad un altro. Alternativamente, questa necessità può emergere gradualmente, anche in un periodo di diverse settimane.

Nel passaggio da un'insulina animale ad una umana, la riduzione di dosaggio può essere necessaria in particolare nei pazienti che:
- erano già mantenuti precedentemente in un intervallo glicemico relativamente basso.
- presentano una tendenza all'ipoglicemia.
- hanno richiesto alte dosi di insulina per la presenza di anticorpi anti-insulina.

Un programma di monitoraggio metabolico particolarmente frequente è necessario nel periodo del passaggio da un tipo di insulina ad un altro e nelle prime settimane successive. In pazienti che richiedono alte dosi di insulina per la presenza di anticorpi anti-insulina, occorre considerare la necessità che tale passaggio avvenga sotto il controllo medico in ambiente ospedaliero o in ambiente similare.

Successiva ottimizzazione del dosaggio

Il miglioramento del controllo metabolico può causare una aumentata sensibilità all'insulina, determinando una ridotta richiesta di insulina. L'ottimizzazione del dosaggio può anche essere necessaria, per esempio, se
- varia il peso del paziente.
- varia lo stile di vita del paziente.
- sussistono altre circostanze che possono causare un'aumentata suscettibilità all'ipo- o iperglicemia (vedi punto 4.4).

Il dosaggio può anche essere ottimizzato durante malattie intercorrenti (vedi 4.4).

Somministrazione

Insuman Comb 50 in cartucce è stata studiata per essere utilizzata con OptiPen.
Insuman Comb 50 viene somministrata per iniezione sottocutanea profonda. In linea generale, Insuman Comb 50 può anche essere somministrata per via intramuscolare.
Dopo iniezione intramuscolare, l'inizio dell'attività è leggermente più rapida e la durata dell'azione è leggermente più breve che dopo iniezione sottocutanea.
Insuman Comb 50 non deve mai essere iniettata per via endovenosa.
L'insulina non è in grado di abbassare significativamente i livelli glicemici se somministrata per via orale.

L'assorbimento dell'insulina e di conseguenza la diminuzione dei livelli ematici di glucosio può variare secondo l'area di iniezione utilizzata (per esempio, la parete addominale rispetto all'area della coscia). Il paziente può quindi variare l'area di iniezione solo dopo aver consultato il medico.
Tuttavia, i siti di iniezione all'interno dell'area di iniezione devono essere ruotati tra un'iniezione e la successiva.

Se il sistema pronto all'uso presenta un cattivo funzionamento, l'insulina può essere aspirata dalla cartuccia in una siringa e successivamente iniettata. Tuttavia, occorre considerare che Insuman

Comb 50 è un'insulina in sospensione altamente concentrata (100 U.I. di insulina per ml). Devono pertanto essere utilizzate solo siringhe apposite per questa concentrazione di insulina (100 U.I. per ml).

Miscele di insuline

Insuman Comb 50 può essere miscelata con tutte le insuline umane Hoechst, ma NON con quelle specificatamente destinate all'uso in pompe per insulina. Insuman Comb 50 NON deve anche essere miscelata con insuline di origine animale.

4.3 Controindicazioni

In linea generale, Insuman Comb 50 non deve essere somministrata a pazienti che sono allergici a questa insulina o ad uno degli eccipienti (vedi 6.1). Ci possono, tuttavia, essere casi in cui non è disponibile nessuna altra preparazione insulinica (ovvero meglio tollerata) e dove non è possibile in alcun modo evitare la somministrazione di insulina. In questi casi, la somministrazione di Insuman Comb 50 deve essere continuata solo sotto controllo e, se necessario, con un concomitante trattamento antiallergico.
Quando ad un paziente con allergia ad insulina animale si somministra Insuman Comb 50, è possibile osservare reazioni crociate immunologiche fra insulina umana ed animale. Inoltre, in casi di allergia ad insulina animale occorre eseguire un test intradermico prima di somministrare Insuman Comb 50.

L'insulina non deve essere somministrata in caso di ipoglicemia imminente o manifesta.

Uno stretto controllo glicemico con aumentato rischio di ipoglicemia può essere controindicato nei pazienti con significativa stenosi coronarica o dei vasi sanguigni che irrorano il cervello (rischio di complicanze cardiache o cerebrali dell'ipoglicemia) così come nei pazienti con retinopatia proliferativa, specie se non trattata con il laser (rischio di amaurosi conseguente all'ipoglicemia).

Insuman Comb 50 non deve essere somministrata per via endovenosa e non deve essere utilizzata con pompe di infusione o con pompe per insulina esterne o impiantabili.

4.4 Speciali avvertenze e opportune precauzioni d'impiego

Speciali avvertenze

Iperglicemia

Un aumento dei livelli ematici di glucosio, iperglicemia, chetoacidosi così come stati di iperosmolarità possono intervenire, per esempio, se
- le dosi di insulina sono troppo basse rispetto alle quantità di carboidrati assunti con la dieta.
- l'effetto dell'insulina risulta diminuito (per esempio, a causa di una non corretta conservazione).
- l'esercizio fisico è ridotto.
- la sensibilità all'insulina è ridotta a causa di stress emotivi o fisici dovuti, per esempio, ad un trauma, un intervento chirurgico, un'infezione febbrile o altra patologia.
- vengono somministrati contemporaneamente farmaci con effetto iperglicemico.

Anche il cattivo funzionamento della penna per insulina può essere una causa di insufficiente dosaggio dell'insulina con conseguente iperglicemia.

Segni e sintomi di uno squilibrio metabolico iperglicemico includono sete, poliuria, glicosuria, chetonuria, astenia, disidratazione cutanea, arrossamento del viso, anoressia, ipotensione e tachicardia. In particolare devono essere immediatamente presi in considerazione sintomi quali il vomito, il dolore addominale, la respirazione profonda rapida, sonnolenza e coma, con concomitante chetoacidosi. Un peggioramento del controllo metabolico può essere pericoloso per la vita.

In relazione alla disponibilità di insulina, la chetoacidosi si può manifestare entro ore o giorni. Non appena si manifestano segni e sintomi di un possibile peggioramento del controllo metabolico occorre valutare il glucosio ematico ed i chetoni urinari e, se necessario, deve essere iniziato immediatamente un trattamento.

Ipoglicemia

Si può osservare uno stato di ipoglicemia qualora le dosi di insulina risultassero troppo alte rispetto alla reale necessità.

Segni e sintomi neurologici di ipoglicemia comprendono emicrania, fame insaziabile, nausea, vomito, apatia, sonnolenza, disturbi del sonno, inquietudine, aggressività, difficoltà di concentrazione e di reazioni, umore depresso, confusione, difficoltà di parola, afasia, disordini della vista, tremore, paresi, disturbi sensoriali, sensazione di formicolio e di intorpidimento della bocca, vertigini, perdita dell'autocontrollo, debolezza, delirio, convulsioni, sopore, perdita della conoscenza fino ad arrivare al coma, respiro superficiale, bradicardia. Il quadro clinico di un grave attacco ipoglicemico può assomigliare a quello di un insulto cerebro-vascolare. La maggior parte dei pazienti con un buon controllo glicemico può presentare lievi episodi ipoglicemici senza sperimentare gravi sintomi di neuroglicopenia.
In molti pazienti, i segni e i sintomi neurologici di ipoglicemia sono preceduti da segni di contro-regolazione di tipo adrenergico. In linea generale, più rapido e profondo è l'abbassamento della glicemia, più marcato si presenta il fenomeno della contro-regolazione e della relativa sintomatologia. Questi comprendono sudorazione, cute umida, ansia, tachicardia, ipertensione, palpitazioni, angina pectoris e aritmia cardiaca.

Attacchi ipoglicemici gravi, specialmente se sono ricorrenti, possono determinare un danno neurologico. Episodi ipoglicemici prolungati e gravi possono avere un esito fatale.

I sintomi di allarme dell' ipoglicemia possono essere diversi, meno evidenti o assenti:
- dopo un precedente episodio ipoglicemico.
- pazienti con marcato miglioramento del controllo glicemico, ad esempio con trattamento insulinico intensivo (vedi 'Opportune precauzioni d'impiego').
- nei casi in cui l'ipoglicemia si sviluppi gradualmente.
- nei pazienti anziani.
- nel caso di una neuropatia autonomica.
- in pazienti con una lunga storia di diabete.
- in pazienti che soffrono di disturbi psichiatrici.
- in pazienti che ricevono contemporaneamente alcuni altri trattamenti farmacologici (vedi il paragrafo 4.5).

Se si osservano valori di emoglobina glicosilata normali o anche diminuiti occorre pensare che siano avvenuti episodi ricorrenti, non riconosciuti di ipoglicemia, specialmente notturni.

Il rischio di ipoglicemia è elevato
- all'inizio del trattamento insulinico.
- nel passaggio ad un diverso tipo di insulina.
- in pazienti vicini ad un normale controllo glicemico.
- in pazienti con marcate fluttuazioni dei livelli di glucosio ematico.

La probabilità di ipoglicemia è maggiore in pazienti che in passato hanno avuto episodi ipoglicemici severi.

Un grande numero di fattori aumenta la suscettibilità all'ipoglicemia. Questi includono:
- un inappropriato dosaggio insulinico, dosi troppo alte, errori nella somministrazione
- la mancata cooperazione del paziente (particolarmente negli anziani: incapacità a cooperare).
- pasti omessi, pasti più piccoli dell'usuale, variazioni nella dieta.
- vomito, diarrea.
- consumo di alcool (motivo: riduzione della gluconeogenesi), particolarmente se a digiuno
- esercizio fisico non abituale, aumentato o prolungato.
- diminuita o ridotta consapevolezza dei sintomi segnali di ipoglicemia.
- migliorata sensibilità all'insulina, per esempio, per superamento dei fattori di stress

- funzionalità renale variata (ragione: minor richiesta di insulina per un ridotto metabolismo insulinico). Nei pazienti anziani, il progressivo deterioramento della funzionalità renale può determinare una diminuzione della richiesta di insulina.
- severa diminuzione della funzionalità epatica (motivo: riduzione della gluconeogenesi, ridotto metabolismo insulinico con conseguente riduzione della domanda di insulina).
- disordini non compensati del sistema endocrino riguardanti il metabolismo dei carboidrati o della contro-regolazione dell'ipoglicemia (per esempio, nell'ipotiroidismo e nell'insufficienza ipofisaria anteriore o surrenalica).
- co-somministrazione di farmaci ad attività ipoglicemica.
- variazione dell'area di iniezione (motivo: differente assorbimento).

Alcuni fattori possono richiedere un particolare monitoraggio e necessitare di un'ottimizzazione del dosaggio.

L'ipoglicemia può normalmente essere corretta con un'immediata assunzione di carboidrati. Allo scopo di permetterne una pronta correzione, i pazienti devono sempre avere con loro almeno 20 g di glucosio.

Opportune precauzioni d'impiego

Ai pazienti deve essere spiegato come aspirare la dose corretta di insulina. Devono inoltre essere istruiti sulle norme igieniche e sulle corrette tecniche di iniezione ed infine essere informati dell'importanza di ruotare i siti di iniezione.
Inoltre i pazienti devono essere in grado di utilizzare in modo appropriato il sistema pronto all'uso ed essere al corrente del potenziale malfunzionamento e delle misure da intraprendere in tal caso.
Il trattamento insulinico richiede una costante vigilanza per il rischio di iper- e ipoglicemia. I pazienti ed i loro familiari devono sapere come comportarsi in caso di iper- o ipoglicemia anche sospetta e quando occorre avvisare il medico.
Se il controllo glicemico non è ottimale, o se il paziente mostra una tendenza ad episodi iperglicemici o ipoglicemici, è necessario rivedere i siti e le tecniche di iniezione, la manualità e la funzionalità del dispositivo di iniezione, così come la dieta e tutti gli altri fattori che possono determinare iper- o ipoglicemia prima di effettuare variazioni della dose di insulina.

Ipoglicemia

Pazienti per i quali il controllo glicemico si è mostrato decisamente migliorato (ad esempio, dopo terapia insulinica intensiva) possono anche non mostrare alcuni o tutti i sintomi tipici di ipoglicemia. Ciò può avvenire quando si hanno modesti decrementi nei valori di glicemia tali da provocare uno stato ipoglicemico che a sua volta determina solo una debole reazione contro-regolatoria adrenergica. Questi pazienti possono quindi presentare un'ipoglicemia grave con perdita di conoscenza senza che ciò possa essere riconosciuto immediatamente e si abbia modo e tempo per prevenirlo.

Ai pazienti deve essere spiegato come riconoscere i sintomi di allarme e come intervenire. I pazienti con sintomi di allarme adrenergici deboli o assenti devono essere istruiti al fine di riconoscere i sintomi neurologici di ipoglicemia allo stadio iniziale. In molti pazienti che non sono capaci di identificare in modo affidabile i sintomi tipici un incremento dell'autocontrollo glicemico può essere sufficiente a ridurre il rischio di ipoglicemia. In alcuni pazienti, tuttavia, può essere appropriato avere un controllo glicemico meno stretto, e può essere necessario modificare lo stile di vita (ad esempio, evitare situazioni che sono potenzialmente pericolose per loro stessi o per altri).

Retinopatia diabetica

Nei pazienti con retinopatia diabetica si raccomanda di evitare una repentina normalizzazione dei valori metabolici. In tal caso, la retinopatia potrebbe peggiorare temporaneamente. Vedi punto 4.3.

Malattie intercorrenti

Malattie intercorrenti necessitano di un monitoraggio metabolico intensificato. In molti casi i tests delle urine per i chetoni sono indicativi, e spesso è necessario modificare la dose di insulina. La domanda di insulina risulta spesso aumentata. Deve essere mantenuto un apporto di carboidrati anche se i pazienti mangiano poco o non mangiano oppure vomitano etc. L'insulina non deve mai essere completamente sospesa.
I pazienti devono informare i loro medici curanti qualora intervenga un'altra malattia, ed anche altri medici che dovessero avere in cura i pazienti devono essere informati della presenza di diabete e del trattamento corrente.

Viaggi

Prima di iniziare un viaggio occorre chiarire tutte le necessità legate alla terapia diabetica, ad esempio
- approvvigionamento di insulina, capacità di richiedere le preparazioni di insulina nel paese di destinazione, conservazione dell'insulina.
- approvvigionamento dei materiali per effettuare il monitoraggio metabolico e per praticare le iniezioni.
- dosaggio dell'insulina durante il viaggio, cambiamento dell'ora secondo le zone geografiche interessate.
- rischi possibili di nuove malattie.

4.5 Interazioni con altri medicinali e interazioni di qualsiasi altro genere

La somministrazione concomitante di alcuni farmaci può aumentare l'effetto ipoglicemizzante e sulla suscettibilità all'ipoglicemia, per cui è necessaria una ottimizzazione del dosaggio. Questi farmaci comprendono:
altri farmaci antidiabetici orali (nel diabete di tipo II); ACE inibitori; acido acetilsalicilico e altri salicilati come l'acido para-amminosalicilico (specialmente ad alte dosi; a dosaggi tossici, inoltre, si ha un aumento del glucosio ematico); amfetamine; antibiotici sulfamidici; cibenzoline; ciclofosfamide; disopiramide; fenfluramina; fenossibenzamina; fentolamina; fibrati; fluoxetina; guanetidina; ifosfamide; MAO inibitori; pentossifillina; perexilina; propoxifene; somatostatina e analoghi della somatostatina; steroidi anabolizzanti ed ormoni sessuali maschili; tetracicline; tritoqualina; trofosfamide.

Altri farmaci possono ridurre l'effetto ipoglicemizzante e aumentare la tendenza all'iperglicemia. L'ottimizzazione del dosaggio insulinico può divenire necessario anche in tali casi. Questi farmaci comprendono:
acido nicotinico in alte dosi; ACTH (corticotropina); barbiturici; corticosteroidi; danazolo; diazossido; diuretici; doxazosina; eparina; epinefrina (adrenalina), salbutamolo, terbutalina e altri agenti simpatico-mimetici; estrogeni e progestinici; fenitoina; fenotiazina; glucagone; isoniazide; lassativi compresa la fenolftaleina dopo uso prolungato (a causa di un decremento dei livelli sierici di potassio); ormoni tiroidei; prazosin; somatotropina.

Clonidina, reserpina e sali di litio possono potenziare o ridurre gli effetti del controllo del glucosio ematico da parte dell'insulina. La pentamidina può causare ipoglicemia, a volte seguita da iperglicemia.

I beta-bloccanti diminuiscono la tolleranza al glucosio e, in pazienti con diabete mellito, ciò può causare un'alterazione del controllo metabolico. Inoltre i beta-bloccanti aumentano la tendenza all'ipoglicemia (motivo: alterazione della contro-regolazione).

Sotto l'effetto di farmaci simpaticolitici come beta-bloccanti, clonidina, guanitidina e reserpina, i segni di contro-regolazione adrenergica possono essere ridotti o assenti.

L'alcool può provocare un incremento dei livelli di glicemia. Una grande quantità di alcool può ridurre la gluconeogenesi e quindi aumentare il rischio di ipoglicemia. Deve essere preso in considerazione il contenuto in carboidrati di una bevanda alcolica.

4.6 Uso durante la gravidanza e l'allattamento

Gravidanza

Se non trattato durante la gravidanza, il diabete mellito costituisce un rischio durante lo sviluppo intrauterino. La terapia diabetica deve quindi essere continuata durante la gravidanza.

L'insulina non attraversa la barriera placentare. Sia l'ipoglicemia sia l'iperglicemia aumentano il rischio di malformazioni fetali e della morte intra-uterina. L'iperglicemia aumenta il rischio di macrosomia (quest'ultima porta ad un incremento del rischio di parto distocico). Occorre quindi prestare molta attenzione al controllo glicemico e al monitoraggio metabolico durante la gravidanza e le pazienti devono informare i loro medici se pensano di iniziare una gravidanza o sono già in gravidanza.
Le quantità di insulina richieste variano durante la gravidanza e necessariamente dovrà essere ottimizzato il dosaggio. La quantità necessaria diminuisce nel primo trimestre di gravidanza e aumenta nell'ultimo periodo (generalmente a partire dal secondo trimestre). Immediatamente dopo il parto, la quantità di insulina necessaria diminuisce rapidamente (aumenta il rischio di ipoglicemia).

Non si ha esperienza con l'uso di Insuman Comb 50 in gravidanza.

Allattamento

Non ci sono controindicazioni all'uso di Insuman Comb 50 durante l'allattamento.
Le donne che allattano possono richiedere un aggiustamento del dosaggio insulinico e della dieta.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare e sull'uso di macchine

La capacità del paziente di concentrarsi e reagire può mutare a causa di ipoglicemia o iperglicemia o anche, per esempio, per una diminuzione della vista (vedi il paragrafo 4.8). Ciò può essere un rischio in situazioni dove queste caratteristiche sono di particolare importanza (ad esempio, guidando un'auto o lavorando con delle macchine).

4.8 Effetti indesiderati

Ipoglicemia

L'ipoglicemia può essere causata da una dose di insulina maggiore di quella richiesta. Vedere anche paragrafo 4.4.

Occhi

Una variazione marcata del controllo glicemico può causare un peggioramento temporaneo della vista (motivo: temporanea alterazione nella imbibizione e quindi nell'indice di rifrazione del cristallino, dovuta ai valori di glucosio ematico).
Una repentina normalizzazione della glicemia può causare un peggioramento temporaneo della retinopatia. Nei pazienti con retinopatia proliferativa, in particolare se non trattati con laser, attacchi ipoglicemici gravi possono causare amaurosi.

Lipoipertrofia, lipoatrofia

La lipoipertrofia può presentarsi nella zona di inoculo come effetto lipogenico locale dell'insulina; la lipoatrofia può essere il risultato di reazioni infiammatorie croniche locali. In entrambi i casi, l'assorbimento locale di insulina può essere diminuito. La rotazione continua del sito di iniezione all'interno di una determinata area può contribuire a ridurre o ad abolire queste reazioni.

Reazioni di ipersensibilità

Si può verificare l'arrossamento non specifico e transitorio nel sito di iniezione. In rari casi, le reazioni di ipersensibilità locali di tipo immediato o ritardato (ad esempio reazioni di Arthus) possono essere dovute all'insulina o agli altri eccipienti. Esse possono manifestarsi come prurito locale, papule, eritema, indurimento o un insolito intenso dolore nel sito di inoculazione, ma anche come noduli cutanei o sottocutanei. Tali reazioni di ipersensibilità possono anche diffondersi nell'area circostante il sito di iniezione.
Reazioni di ipersensibilità generalizzate di tipo immediato all'insulina o a qualsiasi altro eccipiente sono molto rare. Possono essere accompagnate, per esempio, da reazioni epidermiche sistemiche, angioedema, broncospasmo, ipotensione e shock con pericolo per la vita. Se tali reazioni avvenissero, è necessario cambiare la preparazione insulinica o attuare una desensibilizzazione (vedi punto 4.3).

Altre reazioni

La somministrazione di insulina può determinare la formazione di anticorpi anti-insulina. In rari casi la presenza di tali anticorpi può richiedere un aggiustamento del dosaggio al fine di correggere una tendenza all'iperglicemia o all'ipoglicemia.
L'insulina può causare una ritenzione di sodio ed edema, particolarmente se è stato migliorato un precedente cattivo controllo metabolico con una terapia insulinica intensiva.
Come conseguenza di una ipoglicemia acuta di grado relativamente elevato (ad esempio nel trattamento di chetoacidosi o di una condizione di iperglicemia-iperosmolare) si possono manifestare ipokaliemia (con possibili complicazioni cardiache) o edema cerebrale.

4.9 Sovradosaggio

Sintomi

Un sovradosaggio di insulina può determinare una grave e talvolta persistente e pericolosa ipoglicemia.

Misure

Se il paziente è conscio deve immediatamente assumere da 10 a 20 g di glucosio (o una quantità equivalente di un altro zucchero) e ripeterlo se necessario circa ogni 20 minuti. Inoltre, devono essere somministrati carboidrati ad azione prolungata.
Se il paziente non è cosciente, occorre somministrare per via intramuscolare 1 mg di glucagone. Non vi è un rischio rilevante confrontato con il beneficio previsto nell'iniettare il glucagone anche nel caso in cui l'ipoglicemia non sia certa.Tale trattamento non può essere tuttavia praticato dopo un elevato consumo di alcool (in tal caso il glucagone non può esercitare un effetto adeguato).
Come alternativa al glucagone o se l'iniezione di glucagone non è sufficiente a ristabilire immediatamente il controllo metabolico, agli adulti possono essere somministrati per via endovenosa da 20 a 30 ml di una soluzione di glucosio al 30 - 50% e questa dose può essere ripetuta quando necessario. Nei bambini la dose è ridotta in funzione del peso corporeo.

Se l'ipoglicemia è grave o di lunga durata è normalmente necessario che l'iniezione di glucagone e/o di glucosio sia seguita da un'infusione di una soluzione di glucosio a più bassa concentrazione (mentre simultaneamente si monitora il valore della glicemia) per prevenire il ripetersi della ipoglicemia. Inoltre, può essere ripetuta la somministrazione di glucagone (i.m. o s.c.). Nei bambini, a causa del possibile rischio di danno da iperglicemia, il glucosio deve essere somministrato con estrema cautela e nel contempo devono essere monitorati i livelli di glucosio ematico.
Una volta che il paziente ha ripreso conoscenza, devono essere somministrati oralmente i carboidrati a lunga azione al fine di prevenire una ipoglicemia.

E' necessario un attento monitoraggio fino a quando non si è stabilito che il paziente è fuori pericolo. Occorre ricordare che l'ipoglicemia può ripresentarsi dopo un iniziale recupero e che i sintomi soggettivi tipici di una seconda crisi ipoglicemica possono essere diversi, deboli o assenti.
L'ospedalizzazione può essere necessaria in alcune circostanze, anche come misura precauzionale. Può anche essere necessario un monitoraggio e un trattamento in terapia intensiva.

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Agente antidiabetico. Codice ATC: A10AD01 Insulina umana ad azione intermedia combinata con insulina ad azione rapida.

Meccanismo d'azione

Insulina
- riduce i livelli di glucosio ematico e determina effetti anabolici mentre riduce gli effetti catabolici.
- aumenta il trasporto di glucosio all'interno delle cellule così come la formazione di glicogeno nei muscoli e nel fegato e migliora l'utilizzazione del piruvato. Inibisce la glicogenolisi e la gluconeogenesi.
- incrementa la lipogenesi nel fegato e nel tessuto adiposo e inibisce la lipolisi.
- promuove il richiamo intracellulare di aminoacidi e promuove la sintesi proteica.
- aumenta il richiamo di potassio a livello intracellulare.

Caratteristiche farmacodinamiche

Insuman Comb 50 (sospensione di insulina isofano bifasica con insulina disciolta al 50%) è un'insulina con inizio di attività rapido e con una durata d'azione moderatamente lunga. Dopo somministrazione sottocutanea l'inizio dell'attività si manifesta in circa 30 minuti; la fase di massima attività è compresa tra 1,5 e 4 ore dopo l'iniezione, con una durata di azione tra 12 e 16 ore.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Nei soggetti sani, l'emivita sierica dell'insulina è di circa 4 - 6 minuti. Essa risulta più prolungata nei pazienti con grave insufficienza renale. Tuttavia va sottolineato che la farmacocinetica dell'insulina non riflette la sua azione metabolica.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

La tossicità acuta è stata studiata nei ratti dopo somministrazione sottocutanea. Non è stato rilevato alcun evidente effetto tossico. Studi sugli effetti farmacodinamici dopo somministrazione sottocutanea nel coniglio e nel cane hanno evidenziato le reazioni ipoglicemiche attese.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Protamina solfato, m-cresolo, fenolo, cloruro di zinco, sodio diidrogeno fosfato biidrato, glicerolo, sodio idrossido, acido cloridrico, acqua per preparazioni iniettabili.

6.2 Incompatibilità

Come tutte le preparazioni di insulina, Insuman Comb 50 non deve essere miscelata con soluzioni che contengano agenti riducenti come i tioli ed i solfiti. Occorre inoltre ricordare che
- i cristalli di protamina insulina precipitano ad un range di pH acido.
- la parte solubile dell'insulina precipita ad un pH nel range di 4.5 - 6.5.

Per quanto riguarda la miscelabilità e l'incompatibilità con altre insuline vedere il punto 4.2
Occorre fare attenzione che alcool o altri disinfettanti non siano presenti nelle sospensioni di insulina.

6.3 Periodo di stabilità

A patto che le condizioni di conservazione per lunghi periodi descritte al punto 6.4 siano rispettate, il prodotto in confezionamento integro ha una validità di 2 anni. La data di scadenza è riportata sulla scatola e sulla cartuccia.

A patto che le condizioni di conservazione durante l'uso indicate al punto 6.4 siano rispettate, le cartucce in uso possono essere conservate per 4 settimane. Ciò si applica sia alle cartucce immediatamente poste nella sistema pronto all'uso che a quelle conservate singolarmente per un certo periodo.

6.4 Speciali precauzioni per la conservazione

Condizioni di conservazione a lungo termine: Insuman Comb 50 deve essere mantenuta al riparo dalla luce diretta a una temperatura temperature compresa fra + 2°C e + 8°C (ad esempio nel frigorifero). Insuman Comb 50 non deve essere congelata; occorre assicurarsi che il contenitore non sia in contatto direttamente con il compartimento congelatore o con pacchi congelati.
Condizioni di conservazione durante l'uso: Le cartucce in uso (nel sistema pronto all'uso) o mantenute come riserva possono essere conservate a temperatura ambiente (fino a + 25°C). Tuttavia esse devono essere mantenute al riparo da una fonte di calore o da luce diretta e non devono essere conservate in frigorifero.

6.5 Natura e contenuto della confezione

Una cartuccia da 3,0 ml (incolore con vetro di tipo I) con uno stantuffo (gomma clorobutilica di tipo I nera) e con una capsula in alluminio ghierata con inserita una guarnizione (gomma clorobutilica di tipo I nera). Tre sfere di acciaio inossidabile. Contenuto: 3,0 ml di sospensione corrispondenti a 300 U.I. di insulina.
Una confezione tipo contiene 5 cartucce.

6.6 Istruzioni per l'impiego/la manipolazione e per l'eliminazione del medicinale inutilizzato o degli scarti del suddetto medicinale (se necessario)

Prima di inserire nel sistema pronto all'uso, Insuman Comb 50 deve essere mantenuta a temperatura ambiente per 1 - 2 ore e quindi risospesa per verificarne il contenuto. Questa manovra deve essere fatta lentamente capovolgendo la cartuccia (almeno 10 volte). Ogni cartuccia contiene tre piccole sfere di metallo per facilitare la miscelazione dei componenti.
Infine, quando la cartuccia è stata inserita nel sistema pronto all'uso, l'insulina deve ancora essere risospesa prima di ogni iniezione. La manovra deve essere effettuata lentamente capovolgendo il sistema pronto all'uso (almeno 10 volte).

Dopo aver risospeso, il fluido deve apparire uniformemente lattiginoso. Insuman Comb 50 non può essere utilizzata se questa manovra non ha esito positivo, i.e. se la sospensione rimane chiara, per esempio, o se si formano piccoli grumi, particelle o fiocchi nell'insulina o bastoncini sulla parete o sul fondo della cartuccia. Queste situazioni danno talvolta alla cartuccia una apparenza brinata.
In questi casi, deve essere utilizzata una nuova cartuccia il cui contenuto abbia un aspetto uniforme ed il paziente deve informare il medico o il farmacista. E' necessario cambiare cartuccia e informare il medico e il farmacista se il fabbisogno di insulina cambia sostanzialmente.
Le bolle d'aria devono, il più rapidamente possibile, essere rimosse dalla cartuccia prima dell'iniezione (vedere le istruzioni per utilizzare il sistema pronto all'uso).
Le istruzioni per l'utilizzo del sistema pronto all'uso devono essere seguite attentamente. Le cartucce vuote non devono essere riutilizzate.
Le cartucce di Insuman Comb 50 non sono state progettate per consentire l'associazione di Insuman Comb 50 con altri tipi di insulina nella cartuccia.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Hoechst AG, D-65926 Frankfurt am Main, Germania

8. NUMERO DI ISCRIZIONE NEL REGISTRO COMUNITARIO DEI MEDICINALI

9. **DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE DEL RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

10. **DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Insuman Comb 50 40 U.I./ml in fiale

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Insuman Comb 50 è una sospensione bifasica di insulina isofano con 50% di insulina regolare e 50% di insulina isofano. Ogni ml di Insuman Comb 50 contiene 40 U.I. di insulina umana. Ogni fiala contiene 10 ml, equivalenti a 400 U.I. di insulina.
Ogni U.I. (Unità Internazionale) corrisponde a 0,035 mg di insulina umana anidra.
L'insulina umana contenuta in Insuman Comb 50 è prodotta con DNA ricombinante utilizzando ceppi di *Escherichia coli* K 12.

3. FORMA FARMACEUTICA

Sospensione iniettabile in fiale. Per somministrazione sottocutanea o intramuscolare.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Terapia del diabete mellito quando sia necessario un apporto insulinico.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Generalità

Il trattamento con Insuman Comb 50 deve essere iniziato e controllato da un medico.

I livelli ematici di glucosio attesi, le preparazioni di insulina da utilizzare ed il dosaggio di insulina (dosi e tempi di somministrazione) devono essere determinati individualmente e modificati secondo la dieta, l'attività fisica e lo stile di vita del singolo paziente.
Il rischio di ipoglicemia deve essere tenuto in considerazione qualora sia necessario mantenere normali livelli di glucosio ematico. La terapia insulinica necessita generalmente di un'appropriata educazione del paziente e di un auto-monitoraggio. E' necessario stabilire se e come il paziente sia in grado di gestire il proprio trattamento insulinico e di monitorare il controllo metabolico.

Le dosi individuali di insulina dipendono dalle determinazioni della glicemia come pure dall'attività fisica del paziente e dall' apporto di carboidrati.
Il medico curante deve istruire il paziente circa la frequenza ed i tempi delle misurazioni della glicemia, e sulla necessità e le modalità delle eventuali misurazioni della glicosuria e dei corpi chetonici urinari. Viene pure consigliato di monitorare il controllo metabolico attraverso determinazioni regolari della emoglobina glicosilata (vedi anche il punto 4.4.).

Deve essere tenuto in considerazione, in particolare durante la terapia insulinica per via intramuscolare o sottocutanea, che l'assorbimento dell'insulina è soggetto a fattori fisiologici ed esterni (ad esempio, la perfusione tissutale, l'esercizio fisico, la temperatura).
I pazienti devono essere aggiornati sul comportamento da tenere in caso non sia assunto il dosaggio prescritto, sia stata somministrata inavvertitamente una dose di insulina troppo elevata o sia stata omessa un'intera dose di insulina o ancora se essi devono saltare un pasto o se non possono assumere cibo agli intervalli previsti.

Dosi giornaliere e tempi di somministrazione

Non ci sono regole fisse per il dosaggio dell'insulina. Tuttavia, la richiesta giornaliera media di insulina varia spesso tra 0.5 e 1.0 U.I. per Kg di peso corporeo. La richiesta metabolica basale è compresa tra il 40 ed il 60% della richiesta totale quotidiana.
Normalmente Insuman Comb 50 viene iniettata per via sottocutanea 20 - 30 minuti prima di un pasto.

Passaggio a Insuman Comb 50

Un aggiustamento del dosaggio si rende necessario quando ai pazienti viene variato il tipo di insulina somministrato. Ciò avviene, per esempio, quando si passa da:

- un'insulina animale (specialmente un'insulina bovina) all'insulina umana (a causa della minore affinità dell'insulina umana per gli anticorpi anti-insulina; si pensa pure che l'insulina umana sia assorbita più rapidamente dalla zona di iniezione).
- una preparazione di insulina umana ad un'altra.
- un regime di insulina regolare pura a uno con insulina ritardo.

La necessità di adattare (ad esempio, ridurre) la dose può verificarsi immediatamente dopo la variazione da un tipo di insulina ad un altro. Alternativamente, questa necessità può emergere gradualmente, anche in un periodo di diverse settimane.

Nel passaggio da un'insulina animale ad una umana, la riduzione di dosaggio può essere necessaria in particolare nei pazienti che:

- erano già mantenuti precedentemente in un intervallo glicemico relativamente basso.
- presentano una tendenza all'ipoglicemia.
- hanno richiesto alte dosi di insulina per la presenza di anticorpi anti-insulina.

Un programma di monitoraggio metabolico particolarmente frequente è necessario nel periodo del passaggio da un tipo di insulina ad un altro e nelle prime settimane successive. In pazienti che richiedono alte dosi di insulina per la presenza di anticorpi anti-insulina, occorre considerare la necessità che tale passaggio avvenga sotto il controllo medico in ambiente ospedaliero o in ambiente similare.

Successiva ottimizzazione del dosaggio

Il miglioramento del controllo metabolico può causare una aumentata sensibilità all'insulina, determinando una ridotta richiesta di insulina. L'ottimizzazione del dosaggio può anche essere necessaria, per esempio, se

- varia il peso del paziente.
- varia lo stile di vita del paziente.
- sussistono altre circostanze che possono causare un'aumentata suscettibilità all'ipo- o iperglicemia (vedi punto 4.4).

Il dosaggio può anche essere ottimizzato durante malattie intercorrenti (vedi 4.4).

Somministrazione

Insuman Comb 50 contiene 40 U.I. di insulina per ml di sospensione. **Devono essere utilizzate siringhe apposite per questa concentrazione di insulina (40 U.I. per ml).** Le siringhe non devono contenere altri farmaci o residui (per esempio, tracce di eparina).
Insuman Comb 50 deve essere somministrata per iniezione sottocutanea profonda. In linea generale, Insuman Comb 50 può anche essere somministrata per via intramuscolare
Dopo iniezione intramuscolare, l'inizio dell'attività è leggermente più rapida e la durata dell'azione è leggermente più breve che dopo iniezione sottocutanea.
Insuman Comb 50 non deve mai essere iniettata per via endovenosa.
L'insulina non è in grado di abbassare significativamente i livelli glicemici se somministrata per via orale.

L'assorbimento dell'insulina e di conseguenza la diminuzione dei livelli ematici di glucosio può variare secondo l'area di iniezione utilizzata (per esempio, la parete addominale rispetto all'area della coscia). Il paziente può quindi variare l'area di iniezione solo dopo aver consultato il medico. **Tuttavia, i siti di iniezione all'interno dell'area di iniezione devono essere ruotati tra un'iniezione e la successiva.**

Miscele di insuline

Insuman Comb 50 può essere miscelata con tutte le insuline umane Hoechst, ma NON con quelle specificatamente destinate all'uso in pompe per insulina. Insuman Comb 50 NON deve anche essere miscelata con insuline di origine animale.

4.3 Controindicazioni

In linea generale, Insuman Comb 50 non deve essere somministrata a pazienti che sono allergici a questa insulina o ad uno degli eccipienti (vedi 6.1). Ci possono, tuttavia, essere casi in cui non è disponibile nessuna altra preparazione insulinica (ovvero meglio tollerata) e dove non è possibile in alcun modo evitare la somministrazione di insulina. In questi casi, la somministrazione di Insuman Comb 50 deve essere continuata solo sotto controllo e, se necessario, con un concomitante trattamento antiallergico.
Quando ad un paziente con allergia ad insulina animale si somministra Insuman Comb 50, è possibile osservare reazioni crociate immunologiche fra insulina umana ed animale. Inoltre, in casi di allergia ad insulina animale occorre eseguire un test intradermico prima di somministrare Insuman Comb 50.

L'insulina non deve essere somministrata in caso di ipoglicemia imminente o manifesta.

Uno stretto controllo glicemico con aumentato rischio di ipoglicemia può essere controindicato nei pazienti con significativa stenosi coronarica o dei vasi sanguigni che irrorano il cervello (rischio di complicanze cardiache o cerebrali dell'ipoglicemia) così come nei pazienti con retinopatia proliferativa, specie se non trattata con il laser (rischio di amaurosi conseguente all'ipoglicemia).

Insuman Comb 50 non deve essere somministrata per via endovenosa e non deve essere utilizzata con pompe di infusione o con pompe per insulina esterne o impiantabili.

4.4 Speciali avvertenze e opportune precauzioni d'impiego

Speciali avvertenze

Iperglicemia

Un aumento dei livelli ematici di glucosio, iperglicemia, chetoacidosi così come stati di iperosmolarità possono intervenire, per esempio, se
- le dosi di insulina sono troppo basse rispetto alle quantità di carboidrati assunti con la dieta.
- l'effetto dell'insulina risulta diminuito (per esempio, a causa di una non corretta conservazione).
- l'esercizio fisico è ridotto.
- la sensibilità all'insulina è ridotta a causa di stress emotivi o fisici dovuti, per esempio, ad un trauma, un intervento chirurgico, un'infezione febbrile o altra patologia.
- vengono somministrati contemporaneamente farmaci con effetto iperglicemico.

Segni e sintomi di uno squilibrio metabolico iperglicemico includono sete, poliuria, glicosuria, chetonuria, astenia, disidratazione cutanea, arrossamento del viso, anoressia, ipotensione e tachicardia. In particolare devono essere immediatamente presi in considerazione sintomi quali il vomito, il dolore addominale, la respirazione profonda rapida, sonnolenza e coma, con concomitante chetoacidosi. Un peggioramento del controllo metabolico può essere pericoloso per la vita.
In relazione alla disponibilità di insulina, la chetoacidosi si può manifestare entro ore o giorni
Non appena si manifestano segni e sintomi di un possibile peggioramento del controllo metabolico occorre valutare il glucosio ematico ed i chetoni urinari e, se necessario, deve essere iniziato immediatamente un trattamento.

Ipoglicemia

Si può osservare uno stato di ipoglicemia qualora le dosi di insulina risultassero troppo alte rispetto alla reale necessità.

Segni e sintomi neurologici di ipoglicemia comprendono emicrania, fame insaziabile, nausea, vomito, apatia, sonnolenza, disturbi del sonno, inquietudine, aggressività, difficoltà di concentrazione e di reazioni, umore depresso, confusione, difficoltà di parola, afasia, disordini della vista, tremore, paresi, disturbi sensoriali, sensazione di formicolio e di intorpidimento della bocca, vertigini, perdita dell'autocontrollo, debolezza, delirio, convulsioni, sopore, perdita della conoscenza fino ad arrivare al coma, respiro superficiale, bradicardia. Il quadro clinico di un grave

attacco ipoglicemico può assomigliare a quello di un insulto cerebro-vascolare. La maggior parte dei pazienti con un buon controllo glicemico può presentare lievi episodi ipoglicemici senza sperimentare gravi sintomi di neuroglicopenia.
In molti pazienti, i segni e i sintomi neurologici di ipoglicemia sono preceduti da segni di contro-regolazione di tipo adrenergico. In linea generale, più rapido e profondo è l'abbassamento della glicemia, più marcato si presenta il fenomeno della contro-regolazione e della relativa sintomatologia. Questi comprendono sudorazione, cute umida, ansia, tachicardia, ipertensione, palpitazioni, angina pectoris e aritmia cardiaca.

Attacchi ipoglicemici gravi, specialmente se sono ricorrenti, possono determinare un danno neurologico. Episodi ipoglicemici prolungati e gravi possono avere un esito fatale.

I sintomi di allarme dell' ipoglicemia possono essere diversi, meno evidenti o assenti:
- dopo un precedente episodio ipoglicemico.
- pazienti con marcato miglioramento del controllo glicemico, ad esempio con trattamento insulinico intensivo (vedi anche sotto 'Opportune precauzioni d'impiego').
- nei casi in cui l'ipoglicemia si sviluppi gradualmente.
- nei pazienti anziani.
- nel caso di una neuropatia autonomica.
- in pazienti con una lunga storia di diabete.
- in pazienti che soffrono di disturbi psichiatrici.
- in pazienti che ricevono contemporaneamente alcuni altri trattamenti farmacologici (vedi il paragrafo 4.5).

Se si osservano valori di emoglobina glicosilata normali o anche diminuiti occorre pensare che siano avvenuti episodi ricorrenti, non riconosciuti di ipoglicemia, specialmente notturni.

Il rischio di ipoglicemia è elevato
- all'inizio del trattamento insulinico.
- nel passaggio ad un diverso tipo di insulina.
- in pazienti vicini ad un normale controllo glicemico.
- in pazienti con marcate fluttuazioni dei livelli di glucosio ematico.

La probabilità di ipoglicemia è maggiore in pazienti che in passato hanno avuto episodi ipoglicemici severi.

Un grande numero di fattori aumenta la suscettibilità all'ipoglicemia. Questi includono:
- un inappropriato dosaggio insulinico, dosi troppo alte, errori nella somministrazione.
- la mancata cooperazione del paziente (particolarmente negli anziani: incapacità a cooperare).
- pasti omessi, pasti più piccoli dell'usuale, variazioni nella dieta.
- vomito, diarrea.
- consumo di alcool (motivo: riduzione della gluconeogenesi), particolarmente se a digiuno.
- esercizio fisico non abituale, aumentato o prolungato.
- diminuita o ridotta consapevolezza dei sintomi segnali di ipoglicemia.
- migliorata sensibilità all'insulina, per esempio, per superamento dei fattori di stress.
- funzionalità renale variata (ragione: minor richiesta di insulina per un ridotto metabolismo insulinico). Nei pazienti anziani, il progressivo deterioramento della funzionalità renale può determinare una diminuzione della richiesta di insulina.
- severa diminuzione della funzionalità epatica (motivo: riduzione della gluconeogenesi, ridotto metabolismo insulinico con conseguente riduzione della domanda di insulina).
- disordini non compensati del sistema endocrino riguardanti il metabolismo dei carboidrati o della contro-regolazione dell'ipoglicemia (per esempio, nell'ipotiroidismo e nell'insufficienza ipofisaria anteriore o surrenalica).
- co-somministrazione di farmaci ad attività ipoglicemica.
- variazione dell'area di iniezione (motivo: differente assorbimento).

Alcuni fattori possono richiedere un particolare monitoraggio e necessitare di un'ottimizzazione del dosaggio.

L'ipoglicemia può normalmente essere corretta con un'immediata assunzione di carboidrati. Allo scopo di permetterne una pronta correzione, i pazienti devono sempre avere con loro almeno 20 g di glucosio.

Opportune precauzioni d'impiego

Ai pazienti deve essere spiegato come aspirare la dose corretta e miscelare le insuline (se necessario). Devono inoltre essere istruiti sulle norme igieniche e sulle corrette tecniche di iniezione ed infine essere informati dell'importanza di ruotare i siti di iniezione.
Il trattamento insulinico richiede una costante vigilanza per il rischio di iper- e ipoglicemia. I pazienti ed i loro familiari devono sapere come comportarsi in caso di iper- o ipoglicemia anche sospetta e quando occorre avvisare il medico.
Se il controllo glicemico non è ottimale, o se il paziente mostra una tendenza ad episodi iperglicemici o ipoglicemici, è necessario rivedere i siti e le tecniche di iniezione, la manualità e la funzionalità del dispositivo di iniezione, così come la dieta e tutti gli altri fattori che possono determinare iper- o ipoglicemia prima di effettuare variazioni della dose di insulina.

Ipoglicemia

Pazienti per i quali il controllo glicemico si è mostrato decisamente migliorato (ad esempio, dopo terapia insulinica intensiva) possono anche non mostrare alcuni o tutti i sintomi tipici di ipoglicemia. Ciò può avvenire quando si hanno modesti decrementi nei valori di glicemia tali da provocare uno stato ipoglicemico che a sua volta determina solo una debole reazione contro-regolatoria adrenergica. Questi pazienti possono quindi presentare un'ipoglicemia grave con perdita di conoscenza senza che ciò possa essere riconosciuto immediatamente e si abbia modo e tempo per prevenirlo.

Ai pazienti deve essere spiegato come riconoscere i sintomi di allarme e come intervenire. I pazienti con sintomi di allarme adrenergici deboli o assenti devono essere istruiti al fine di riconoscere i sintomi neurologici di ipoglicemia allo stadio iniziale. In molti pazienti che non sono capaci di identificare in modo affidabile i sintomi tipici un incremento dell'autocontrollo glicemico può essere sufficiente a ridurre il rischio di ipoglicemia. In alcuni pazienti, tuttavia, può essere appropriato avere un controllo glicemico meno stretto, e può essere necessario modificare lo stile di vita (ad esempio, evitare situazioni che sono potenzialmente pericolose per loro stessi o per altri).

Retinopatia diabetica

Nei pazienti con retinopatia diabetica si raccomanda di evitare una repentina normalizzazione dei valori metabolici. In tal caso, la retinopatia potrebbe peggiorare temporaneamente. Vedi punto 4.3.

Malattie intercorrenti

Malattie intercorrenti necessitano di un monitoraggio metabolico intensificato. In molti casi i tests delle urine per i chetoni sono indicativi, e spesso è necessario modificare la dose di insulina. La domanda di insulina risulta spesso aumentata. Deve essere mantenuto un apporto di carboidrati anche se i pazienti mangiano poco o non mangiano oppure vomitano etc. L'insulina non deve mai essere completamente sospesa.
I pazienti devono informare i loro medici curanti qualora intervenga un'altra malattia, ed anche altri medici che dovessero avere in cura i pazienti devono essere informati della presenza di diabete e del trattamento corrente.

Viaggi

Prima di iniziare un viaggio occorre chiarire tutte le necessità legate alla terapia diabetica, ad esempio
- approvvigionamento di insulina, capacità di richiedere le preparazioni di insulina nel paese di destinazione, conservazione dell'insulina.
- approvvigionamento dei materiali per effettuare il monitoraggio metabolico e per praticare le iniezioni.
- dosaggio dell'insulina durante il viaggio, cambiamento dell'ora secondo le zone geografiche interessate.
- rischi possibili di nuove malattie.

4.5 Interazioni con altri medicinali e interazioni di qualsiasi altro genere

La somministrazione concomitante di alcuni farmaci può aumentare l'effetto ipoglicemizzante e sulla suscettibilità all'ipoglicemia, per cui è necessaria una ottimizzazione del dosaggio. Questi farmaci comprendono:
altri farmaci antidiabetici orali (nel diabete di tipo II); ACE inibitori; acido acetilsalicilico e altri salicilati come l'acido para-amminosalicilico (specialmente ad alte dosi; a dosaggi tossici, inoltre, si ha un aumento del glucosio ematico); amfetamine; antibiotici sulfamidici; cibenzoline; ciclofosfamide; disopiramide; fenfluramina; fenossibenzamina; fentolamina; fibrati; fluoxetina; guanetidina; ifosfamide; MAO inibitori; pentossifillina; perexilina; propoxifene; somatostatina e analoghi della somatostatina; steroidi anabolizzanti ed ormoni sessuali maschili; tetracicline; tritoqualina; trofosfamide.

Altri farmaci possono ridurre l'effetto ipoglicemizzante e aumentare la tendenza all'iperglicemia. L'ottimizzazione del dosaggio insulinico può divenire necessario anche in tali casi. Questi farmaci comprendono:
acido nicotinico in alte dosi; ACTH (corticotropina); barbiturici; corticosteroidi; danazolo; diazossido; diuretici; doxazosina; eparina; epinefrina (adrenalina), salbutamolo, terbutalina e altri agenti simpatico-mimetici; estrogeni e progestinici; fenitoina; fenotiazina; glucagone; isoniazide; lassativi compresa la fenolftaleina dopo uso prolungato (a causa di un decremento dei livelli sierici di potassio); ormoni tiroidei; prazosin; somatotropina.

Clonidina, reserpina e sali di litio possono potenziare o ridurre gli effetti del controllo del glucosio ematico da parte dell'insulina. La pentamidina può causare ipoglicemia, a volte seguita da iperglicemia.

I beta-bloccanti diminuiscono la tolleranza al glucosio e, in pazienti con diabete mellito, ciò può causare un'alterazione del controllo metabolico. Inoltre i beta-bloccanti aumentano la tendenza all'ipoglicemia (motivo: alterazione della contro-regolazione).

Sotto l'effetto di farmaci simpaticolitici come beta-bloccanti, clonidina, guanitidina e reserpina, i segni di contro-regolazione adrenergica possono essere ridotti o assenti.

L'alcool può provocare un incremento dei livelli di glicemia. Una grande quantità di alcool può ridurre la gluconeogenesi e quindi aumentare il rischio di ipoglicemia. Deve essere preso in considerazione il contenuto in carboidrati di una bevanda alcolica.

4.6 Uso durante la gravidanza e l'allattamento

Gravidanza

Se non trattato durante la gravidanza, il diabete mellito costituisce un rischio durante lo sviluppo intrauterino. La terapia diabetica deve quindi essere continuata durante la gravidanza.

L'insulina non attraversa la barriera placentare. Sia l'ipoglicemia sia l'iperglicemia aumentano il rischio di malformazioni fetali e della morte intra-uterina. L'iperglicemia aumenta il rischio di macrosomia (quest'ultima porta ad un incremento del rischio di parto distocico). Occorre quindi prestare molta attenzione al controllo glicemico e al monitoraggio metabolico durante la gravidanza e le pazienti devono informare i loro medici se pensano di iniziare una gravidanza o sono già in gravidanza.

Le quantità di insulina richieste variano durante la gravidanza e necessariamente dovrà essere ottimizzato il dosaggio. La quantità necessaria diminuisce nel primo trimestre di gravidanza e aumenta nell'ultimo periodo (generalmente a partire dal secondo trimestre). Immediatamente dopo il parto, la quantità di insulina necessaria diminuisce rapidamente (aumenta il rischio di ipoglicemia).

Non si ha esperienza con l'uso di Insuman Comb 50 in gravidanza.

Allattamento

Non ci sono controindicazioni all'uso di Insuman Comb 50 durante l'allattamento. Le donne che allattano possono richiedere un aggiustamento del dosaggio insulinico e della dieta.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare e sull'uso di macchine

La capacità del paziente di concentrarsi e reagire può mutare a causa di ipoglicemia o iperglicemia o anche, per esempio, per una diminuzione della vista (vedi il paragrafo 4.8). Ciò può essere un rischio in situazioni dove queste caratteristiche sono di particolare importanza (ad esempio, guidando un'auto o lavorando con delle macchine).

4.8 Effetti indesiderati

Ipoglicemia

L'ipoglicemia può essere causata da una dose di insulina maggiore di quella richiesta. Vedere anche paragrafo 4.4.

Occhi

Una variazione marcata del controllo glicemico può causare un peggioramento temporaneo della vista (motivo: temporanea alterazione nella imbibizione e quindi nell'indice di rifrazione del cristallino, dovuta ai valori di glucosio ematico).
Una repentina normalizzazione della glicemia può causare un peggioramento temporaneo della retinopatia. Nei pazienti con retinopatia proliferativa, in particolare se non trattati con laser, attacchi ipoglicemici gravi possono causare amaurosi.

Lipoipertrofia, lipoatrofia

La lipoipertrofia può presentarsi nella zona di inoculo come effetto lipogenico locale dell'insulina; la lipoatrofia può essere il risultato di reazioni infiammatorie croniche locali. In entrambi i casi, l'assorbimento locale di insulina può essere diminuito. La rotazione continua del sito di iniezione all'interno di una determinata area può contribuire a ridurre o ad abolire queste reazioni.

Reazioni di ipersensibilità

Si può verificare l'arrossamento non specifico e transitorio nel sito di iniezione. In rari casi, le reazioni di ipersensibilità locali di tipo immediato o ritardato (ad esempio reazioni di Arthus) possono essere dovute all'insulina o agli altri eccipienti. Esse possono manifestarsi come prurito locale, papule, eritema, indurimento o un insolito intenso dolore nel sito di inoculazione, ma anche come noduli cutanei o sottocutanei. Tali reazioni di ipersensibilità possono anche diffondersi nell'area circostante il sito di iniezione.
Reazioni di ipersensibilità generalizzate di tipo immediato all'insulina o a qualsiasi altro eccipiente sono molto rare. Possono essere accompagnate, per esempio, da reazioni epidermiche sistemiche, angioedema, broncospasmo, ipotensione e shock con pericolo per la vita. Se tali reazioni avvenissero, è necessario cambiare la preparazione insulinica o attuare una desensibilizzazione (vedi punto 4.3).

Altre reazioni

La somministrazione di insulina può determinare la formazione di anticorpi anti-insulina. In rari casi la presenza di tali anticorpi può richiedere un aggiustamento del dosaggio al fine di correggere una tendenza all'iperglicemia o all'ipoglicemia.
L'insulina può causare una ritenzione di sodio ed edema, particolarmente se è stato migliorato un precedente cattivo controllo metabolico con una terapia insulinica intensiva.
Come conseguenza di una ipoglicemia acuta di grado relativamente elevato (ad esempio nel trattamento di chetoacidosi o di una condizione di iperglicemia-iperosmolare) si possono manifestare ipokaliemia (con possibili complicazioni cardiache) o edema cerebrale.

4.9 Sovradosaggio

Sintomi

Un sovradosaggio di insulina può determinare una grave e talvolta persistente e pericolosa ipoglicemia.

Misure

Se il paziente è conscio deve immediatamente assumere da 10 a 20 g di glucosio (o una quantità equivalente di un altro zucchero) e ripeterlo se necessario circa ogni 20 minuti. Inoltre, devono essere somministrati carboidrati ad azione prolungata.
Se il paziente non è cosciente, occorre somministrare per via intramuscolare 1 mg di glucagone. Non vi è un rischio rilevante confrontato con il beneficio previsto nell'iniettare il glucagone anche nel caso in cui l'ipoglicemia non sia certa.Tale trattamento non può essere tuttavia praticato dopo un elevato consumo di alcool (in tal caso il glucagone non può esercitare un effetto adeguato).
Come alternativa al glucagone o se l'iniezione di glucagone non è sufficiente a ristabilire immediatamente il controllo metabolico, agli adulti possono essere somministrati per via endovenosa da 20 a 30 ml di una soluzione di glucosio al 30 - 50% e questa dose può essere ripetuta quando necessario. Nei bambini la dose è ridotta in funzione del peso corporeo.

Se l'ipoglicemia è grave o di lunga durata è normalmente necessario che l'iniezione di glucagone e/o di glucosio sia seguita da un'infusione di una soluzione di glucosio a più bassa concentrazione (mentre simultaneamente si monitora il valore della glicemia) per prevenire il ripetersi della ipoglicemia. Inoltre, può essere ripetuta la somministrazione di glucagone (i.m. o s.c.). Nei bambini, a causa del possibile rischio di danno da iperglicemia, il glucosio deve essere somministrato con estrema cautela e nel contempo devono essere monitorati i livelli di glucosio ematico.
Una volta che il paziente ha ripreso conoscenza, devono essere somministrati oralmente i carboidrati a lunga azione al fine di prevenire una ipoglicemia.

E' necessario un attento monitoraggio fino a quando non si è stabilito che il paziente è fuori pericolo. Occorre ricordare che l'ipoglicemia può ripresentarsi dopo un iniziale recupero e che i sintomi soggettivi tipici di una seconda crisi ipoglicemica possono essere diversi, deboli o assenti.
L'ospedalizzazione può essere necessaria in alcune circostanze, anche come misura precauzionale.
Può anche essere necessario un monitoraggio e un trattamento in terapia intensiva.

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Agente antidiabetico. Codice ATC: A10AD01 Insulina umana ad azione intermedia combinata con insulina ad azione rapida.

Meccanismo d'azione

Insulina
- riduce i livelli di glucosio ematico e determina effetti anabolici mentre riduce gli effetti catabolici.
- aumenta il trasporto di glucosio all'interno delle cellule così come la formazione di glicogeno nei muscoli e nel fegato e migliora l'utilizzazione del piruvato. Inibisce la glicogenolisi e la gluconeogenesi.
- incrementa la lipogenesi nel fegato e nel tessuto adiposo e inibisce la lipolisi.
- promuove il richiamo intracellulare di aminoacidi e promuove la sintesi proteica.
- aumenta il richiamo di potassio a livello intracellulare.

Caratteristiche farmacodinamiche

Insuman Comb 50 (sospensione di insulina isofano bifasica con insulina disciolta al 50%) è un'insulina con inizio di attività rapido e con una durata d'azione moderatamente lunga. Dopo somministrazione sottocutanea l'inizio dell'attività si manifesta in circa 30 minuti; la fase di massima attività è compresa tra 1,5 e 4 ore dopo l'iniezione, con una durata di azione tra 12 e 16 ore.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Nei soggetti sani, l'emivita sierica dell'insulina è di circa 4 - 6 minuti. Essa risulta più prolungata nei pazienti con grave insufficienza renale. Tuttavia va sottolineato che la farmacocinetica dell'insulina non riflette la sua azione metabolica.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

La tossicità acuta è stata studiata nei ratti dopo somministrazione sottocutanea. Non è stato rilevato alcun evidente effetto tossico. Studi sugli effetti farmacodinamici dopo somministrazione sottocutanea nel coniglio e nel cane hanno evidenziato le reazioni ipoglicemiche attese.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Protamina solfato, m-cresolo, fenolo, cloruro di zinco, sodio diidrogeno fosfato biidrato, glicerolo, sodio idrossido, acido cloridrico, acqua per preparazioni iniettabili.

6.2 Incompatibilità

Come tutte le preparazioni di insulina, Insuman Comb 50 non deve essere miscelata con soluzioni che contengano agenti riducenti come i tioli ed i solfiti. Occorre inoltre ricordare che
- i cristalli di protamina insulina precipitano ad un range di pH acido.
- la parte solubile dell'insulina precipita ad un pH nel range di 4.5 - 6.5.

Per quanto riguarda la miscelabilità e l'incompatibilità con altre insuline vedere il punto 4.2.
Occorre fare attenzione che alcool o altri disinfettanti non siano presenti nelle sospensioni di insulina.

6.3 Periodo di stabilità

A patto che le condizioni di conservazione per lunghi periodi descritte al punto 6.4 siano rispettate, il prodotto in confezionamento integro ha una validità di 2 anni. La data di scadenza è riportata sulla scatola e sulla etichetta della fiala.
Una volta aperta, la fiala può essere utilizzata fino a 4 settimane a patto che le condizioni di conservazione indicate al punto 6.4 siano rispettate.
Occorre ricordare che la data della prima utilizzazione della fiala dovrebbe essere annotata sull'etichetta.

6.4 Speciali precauzioni per la conservazione

Condizioni di conservazione a lungo termine: Insuman Comb 50 deve essere mantenuta al riparo dalla luce diretta a una temperatura temperature compresa fra + 2°C e + 8°C (ad esempio nel frigorifero). Insuman Comb 50 non deve essere congelata; occorre assicurarsi che il contenitore non sia in contatto direttamente con il compartimento congelatore o con pacchi congelati
Condizioni di conservazione durante l'uso: Una volta usata la fiala può essere conservata a temperatura fino a + 25°C, ma lontano da una fonte di calore o luce diretta.

6.5 Natura e contenuto della confezione

Una fiala da 10 ml (incolore con vetro di tipo I) con una capsula in alluminio ghierata con inserita una guarnizione (gomma clorobutilica di tipo I grigia) e con un cappuccio a strappo (polipropilene). Contenuto: 10 ml di sospensione corrispondenti a 400 U.I. di insulina.
Sono disponibili confezioni da 1 e da 5 fiale.

6.6 Istruzioni per l'impiego/la manipolazione e per l'eliminazione del medicinale inutilizzato o degli scarti del suddetto medicinale (se necessario)

Prima di aspirare l'insulina dalla fiala la prima volta, togliere la capsula di protezione in plastica. Immediatamente prima di aspirare dalla fiala con la siringa, l'insulina deve essere risospesa. Per effettuare questa manovra occorre ruotare la fiala ponendola in diagonale fra il palmo delle mani. Non agitare la fiala vigorosamente poiché ciò può determinare delle variazioni nella sospensione (può portare ad un aspetto brinato; vedi oltre) e provocare la formazione di schiuma. La schiuma può interferire con la corretta misurazione della dose.

Dopo aver risospeso, il liquido deve apparire uniformemente lattiginoso. Insuman Comb 50 non può essere utilizzata se questa manovra non ha esito positivo, per esempio se la sospensione rimane limpida, o se si formano piccoli grumi, particelle o fiocchi nell'insulina o bastoncini sulla parete o sul fondo della fiala. Queste situazioni danno talvolta alla fiala una apparenza brinata.
In questi casi, deve essere utilizzata una nuova fiala il cui contenuto abbia un aspetto uniforme ed il paziente deve informare il medico o il farmacista. E' necessario cambiare fiala e informare il medico e il farmacista se il fabbisogno di insulina cambia sostanzialmente.

Miscele di insulina

Se devono essere aspirate due differenti insuline in una singola siringa, si raccomanda di aspirare prima l'insulina ad azione pronta per prevenire la contaminazione della fiala con la preparazione ritardo. E' opportuno iniettare immediatamente dopo la miscelazione.
Non devono essere mescolate insuline con differenti concentrazioni (ad esempio, 100 U.I. per ml e 40 U.I. per ml).

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Hoechst AG-D-65926 Frankfurt am Main, Germania

8. NUMERO DI ISCRIZIONE NEL REGISTRO COMUNITARIO DEI MEDICINALI

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/DEL RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Insuman Infusat 100 U.I./ml in fiale, per l'uso in pompe

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Insuman Infusat è una soluzione neutra di insulina (insulina regolare). Ogni ml di Insuman Infusat contiene 100 U.I. di insulina umana. Ogni fiala contiene 10 ml, equivalenti a 1000 U.I. di insulina.
Ogni U.I. (Unità Internazionale) corrisponde a 0,035 mg di insulina umana anidra.
Insuman Infusat è stato progettato in particolare per l'uso in pompe portatili esterne per insulina.
Il prodotto è stabilizzato per minimizzare la perdita di efficacia in condizioni di stress termico o meccanico che si verificano in tali pompe.
Insuman Infusat, pertanto, è anche adatto alla infusione insulinica continua con altre pompe convenzionali.
L'insulina umana contenuta in Insuman Infusat è prodotta con DNA ricombinante utilizzando ceppi di *Escherichia coli* K 12.

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile in fiale per pompe per insulina. Per sommministrazione sottocutanea o intramuscolare.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Terapia del diabete mellito quando sia necessario un apporto insulinico.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Generalità

Il trattamento con Insuman Infusat deve essere iniziato e controllato da un medico.

I livelli ematici di glucosio attesi ed il dosaggio di insulina devono essere determinati individualmente e modificati secondo la dieta, l'attività fisica e lo stile di vita del singolo paziente.
Il rischio di ipoglicemia deve essere tenuto in considerazione qualora sia necessario mantenere normali livelli di glucosio ematico. La terapia insulinica necessita generalmente di un'appropriata educazione del paziente e di un auto-monitoraggio. E' necessario stabilire se e come il paziente sia in grado di gestire il proprio trattamento insulinico e di monitorare il controllo metabolico.

Le dosi e la distribuzione delle dosi durante il giorno dipendono dalle determinazioni della glicemia come pure dall'attività fisica del paziente e dall' apporto di carboidrati.
Il medico curante deve istruire il paziente circa la frequenza ed i tempi delle misurazioni della glicemia, e sulla necessità e le modalità delle eventuali misurazioni della glicosuria e dei corpi chetonici urinari. Viene pure consigliato di monitorare il controllo metabolico attraverso determinazioni regolari della emoglobina glicosilata (vedi anche il punto 4.4.).

Deve essere tenuto in considerazione, in particolare durante la terapia insulinica per via sottocutanea, che l'assorbimento dell'insulina è soggetto a fattori fisiologici ed esterni (ad esempio, la perfusione tissutale, l'esercizio fisico, la temperatura).
I pazienti devono essere aggiornati sul comportamento da tenere in caso non sia assunto il dosaggio prescritto, sia stata somministrata inavvertitamente una dose di insulina troppo elevata o sia stata omessa un'intera dose di insulina o ancora se essi devono saltare un pasto o se non possono assumere cibo agli intervalli previsti.

Dosi giornaliere e tempi di somministrazione.

Con l'uso in pompe portatili esterne per insulina, parte della dose giornaliera di insulina viene infusa continuamente ("tasso basale") mentre il rimanente viene somministrato a bolo prima dei pasti.
Riferirsi alle istruzioni operative per informazioni dettagliate sulla pompa per infusione, il suo funzionamento e le precauzioni necessarie alla sicurezza d'impiego.

Non ci sono regole fisse per il dosaggio dell'insulina. Tuttavia, la richiesta giornaliera media di insulina varia spesso tra 0.5 e 1.0 U.I. per Kg di peso corporeo. La richiesta metabolica basale è compresa tra il 40 ed il 60% della richiesta totale quotidiana.
Di conseguenza, circa il 40-60% della dose giornaliera viene somministrata in condizioni di base, mentre il rimanente viene iniettato a bolo prima dei pasti.

Passaggio a Insuman Infusat

Un aggiustamento del dosaggio si rende necessario quando ai pazienti viene variato il tipo di insulina somministrato. Ciò avviene, per esempio, quando si passa da:
- un'insulina animale (specialmente un'insulina bovina) all'insulina umana (a causa della minore affinità dell'insulina umana per gli anticorpi anti-insulina; si pensa pure che l'insulina umana sia assorbita più rapidamente dalla zona di iniezione).
- una preparazione di insulina umana ad un'altra.
- un regime di insulina regolare pura a uno con insulina ritardo.

La necessità di adattare (ad esempio, ridurre) la dose può verificarsi immediatamente dopo la variazione da un tipo di insulina ad un altro. Alternativamente, questa necessità può emergere gradualmente, anche in un periodo di diverse settimane.

Nel passaggio da un'insulina animale ad una umana, la riduzione di dosaggio può essere necessaria in particolare nei pazienti che:
- erano già mantenuti precedentemente in un intervallo glicemico relativamente basso.
- presentano una tendenza all'ipoglicemia.
- hanno richiesto alte dosi di insulina per la presenza di anticorpi anti-insulina.

Un programma di monitoraggio metabolico particolarmente frequente è necessario nel periodo del passaggio da un tipo di insulina ad un altro e nelle prime settimane successive. In pazienti che richiedono alte dosi di insulina per la presenza di anticorpi anti-insulina, occorre considerare la necessità che tale passaggio avvenga sotto il controllo medico in ambiente ospedaliero o in ambiente similare.

Successiva ottimizzazione del dosaggio

Il miglioramento del controllo metabolico può causare una aumentata sensibilità all'insulina, determinando una ridotta richiesta di insulina. L'ottimizzazione del dosaggio può anche essere necessaria, per esempio, se
- varia il peso del paziente.
- varia lo stile di vita del paziente.
- sussistono altre circostanze che possono causare un'aumentata suscettibilità all'ipo- o iperglicemia (vedi punto 4.4).

Il dosaggio può anche essere ottimizzato durante malattie intercorrenti (vedi 4.4).

Somministrazione

Insuman Infusat può essere infuso per via sottocutanea.
Esso è designato per l'uso nelle pompe per insulina ®Hoechst Infusor e ®H-Tron. Può essere utilizzato anche in altre pompe per insulina che si sono dimostrato adette per questa insulina (vedi manuale della pompa). Possono essere usati solamente cateteri in tetrafluoroetilene o in polietilene. Insuman Infusat non deve essere utilizzato in pompe peristaltiche con tubi in silicone.
L'insulina deve sempre essere iniettata in condizioni asettiche. Ciò è facilitato dai particolari accessori disponibili per la pompa per insulina (ad esempio, cateteri, cannule).
L'insulina non è in grado di abbassare significativamente i livelli glicemici se somministrata per via orale.

L'assorbimento dell'insulina e di conseguenza la diminuzione dei livelli ematici di glucosio può variare secondo l'area di iniezione utilizzata (per esempio, la parete addominale rispetto all'area della coscia). Il paziente può quindi variare l'area di iniezione solo dopo aver consultato il medico. All'interno di una data area di iniezione, il sito di puntura deve essere cambiato regolarmente (generalmente, ogni 1 - 3 giorni).

Se la pompa per infusione non dovesse funzionare correttamente, Insuman Infusat può essere aspirato con una siringa e iniettato. Tuttavia, va considerato che Insuman Infusat è una soluzione altamente concentrata di insulina contenente 100 U.I. di insulina per ml di soluzione. Devono quindi essere usate solo siringhe adatte a tale concentrazione di insulina (100 U.I. per ml).

Miscele di insuline

Insuman Infusat NON deve essere miscelata con altre insuline.

4.3 Controindicazioni

In linea generale, Insuman Infusat non deve essere somministrata a pazienti che sono allergici a questa insulina o ad uno degli eccipienti (vedi 6.1). Ci possono, tuttavia, essere casi in cui non è disponibile nessuna altra preparazione insulinica (ovvèro meglio tollerata) e dove non è possibile in alcun modo evitare la somministrazione di insulina. In questi casi, la somministrazione di Insuman Infusat deve essere continuata solo sotto controllo e, se necessario, con un concomitante trattamento antiallergico.
Quando ad un paziente con allergia ad insulina animale si somministra Insuman Infusat, è possibile osservare reazioni crociate immunologiche fra insulina umana ed animale. Inoltre, in casi di allergia ad insulina animale occorre eseguire un test intradermico prima di somministrare Insuman Infusat.

L'insulina non deve essere somministrata in caso di ipoglicemia imminente o manifesta.
In caso di ipoglicemia, la pompa per insulina deve essere spenta temporaneamente, almeno fino a che il paziente abbia ripreso completamente conoscenza.

Uno stretto controllo glicemico con aumentato rischio di ipoglicemia può essere controindicato nei pazienti con significativa stenosi coronarica o dei vasi sanguigni che irrorano il cervello (rischio di complicanze cardiache o cerebrali dell'ipoglicemia) così come nei pazienti con retinopatia proliferativa, specie se non trattata con il laser (rischio di amaurosi conseguente all'ipoglicemia).

Insuman Infusat non deve essere somministrata in pompe peristaltiche con tubi in silicone.
Si faccia riferimento al manuale tecnico per le controindicazioni relative all'uso di pompe per insulina.

4.4 Speciali avvertenze e opportune precauzioni d'impiego

Speciali avvertenze

Iperglicemia

Un aumento dei livelli ematici di glucosio, iperglicemia, chetoacidosi così come stati di iperosmolarità possono intervenire, per esempio, se

- le dosi di insulina sono troppo basse rispetto alle quantità di carboidrati assunti con la dieta.
- l'effetto dell'insulina risulta diminuito (per esempio, a causa di una non corretta conservazione).
- il rilascio di insulina è alterato, per esempio, per un guasto della pompa.
- l'esercizio fisico è ridotto.
- la sensibilità all'insulina è ridotta a causa di stress emotivi o fisici dovuti, per esempio, ad un trauma, un intervento chirurgico, un'infezione febbrile o altra patologia.
- vengono somministrati contemporaneamente farmaci con effetto iperglicemico

Segni e sintomi di uno squilibrio metabolico iperglicemico includono sete poliuria glicosuria, chetonuria, astenia, disidratazione cutanea, arrossamento del viso, anoressia, ipotensione e tachicardia. In particolare devono essere immediatamente presi in considerazione sintomi quali il vomito, il dolore addominale, la respirazione profonda rapida, sonnolenza e coma, con concomitante chetoacidosi. Un peggioramento del controllo metabolico può essere pericoloso per la vita.
In relazione alla disponibilità di insulina, la chetoacidosi si può manifestare entro ore o giorni. Non appena si manifestano segni e sintomi di un possibile peggioramento del controllo metabolico occorre valutare il glucosio ematico ed i chetoni urinari e, se necessario, deve essere iniziato immediatamente un trattamento.

Dove la glicemia venga controllata unicamente dall'infusione continua di insulina regolare (per esempio nel trattamento con pompe esterne portatili per insulina), la possibilità di una interruzione della somministrazione di insulina con alterazione metabolica deve essere sempre presa in considerazione nei casi di notevole aumento della glicemia. Pertanto, in tali casi la possibilità di un guasto tecnico (pompa, catetere) deve essere controllata e deve essere eseguita, non appena possibile, una ricerca dei corpi chetonici urinari.

Ipoglicemia

Si può osservare uno stato di ipoglicemia qualora le dosi di insulina risultassero troppo alte rispetto alla reale necessità.

Segni e sintomi neurologici di ipoglicemia comprendono emicrania, fame insaziabile, nausea, vomito, apatia, sonnolenza, disturbi del sonno, inquietudine, aggressività, difficoltà di concentrazione e di reazioni, umore depresso, confusione, difficoltà di parola, afasia, disordini della vista, tremore, paresi, disturbi sensoriali, sensazione di formicolio e di intorpidimento della bocca, vertigini, perdita dell'autocontrollo, debolezza, delirio, convulsioni, sopore, perdita della conoscenza fino ad arrivare al coma, respiro superficiale, bradicardia. Il quadro clinico di un grave attacco ipoglicemico può assomigliare a quello di un insulto cerebro-vascolare. La maggior parte dei pazienti con un buon controllo glicemico può presentare lievi episodi ipoglicemici senza sperimentare gravi sintomi di neuroglicopenia.
In molti pazienti, i segni e i sintomi neurologici di ipoglicemia sono preceduti da segni di contro-regolazione di tipo adrenergico. In linea generale, più rapido e profondo è l'abbassamento della glicemia, più marcato si presenta il fenomeno della contro-regolazione e della relativa sintomatologia. Questi comprendono sudorazione, cute umida, ansia, tachicardia, ipertensione, palpitazioni, angina pectoris e aritmia cardiaca.

Attacchi ipoglicemici gravi, specialmente se sono ricorrenti, possono determinare un danno neurologico. Episodi ipoglicemici prolungati e gravi possono avere un esito fatale.

I sintomi di allarme dell' ipoglicemia possono essere diversi, meno evidenti o assenti:
- dopo un precedente episodio ipoglicemico.
- pazienti con marcato miglioramento del controllo glicemico, ad esempio con trattamento insulinico intensivo (vedi anche sotto 'Opportune precauzioni d'impiego').
- nei casi in cui l'ipoglicemia si sviluppi gradualmente.
- nei pazienti anziani.
- nel caso di una neuropatia autonomica.
- in pazienti con una lunga storia di diabete.
- in pazienti che soffrono di disturbi psichiatrici.
- in pazienti che ricevono contemporaneamente alcuni altri trattamenti farmacologici (vedi il paragrafo 4.5).

Se si osservano valori di emoglobina glicosilata normali o anche diminuiti occorre pensare che siano avvenuti episodi ricorrenti, non riconosciuti di ipoglicemia, specialmente notturni

Il rischio di ipoglicemia è elevato
- all'inizio del trattamento insulinico.
- nel passaggio ad un diverso tipo di insulina.
- in pazienti vicini ad un normale controllo glicemico.
- in pazienti con marcate fluttuazioni dei livelli di glucosio ematico.

La probabilità di ipoglicemia è maggiore in pazienti che in passato hanno avuto episodi ipoglicemici severi.

Un grande numero di fattori aumenta la suscettibilità all'ipoglicemia. Questi includono:
- un inappropriato dosaggio insulinico, dosi troppo alte, errori nella somministrazione, malfunzionamento della pompa per insulina.
- la mancata cooperazione del paziente (particolarmente negli anziani: incapacità a cooperare).
- pasti omessi, pasti più piccoli dell'usuale, variazioni nella dieta.
- vomito, diarrea.
- consumo di alcool (motivo: riduzione della gluconeogenesi), particolarmente se a digiuno.
- esercizio fisico non abituale, aumentato o prolungato.
- diminuita o ridotta consapevolezza dei sintomi segnali di ipoglicemia.
- migliorata sensibilità all'insulina, per esempio, per superamento dei fattori di stress.
- funzionalità renale variata (ragione: minor richiesta di insulina per un ridotto metabolismo insulinico). Nei pazienti anziani, il progressivo deterioramento della funzionalità renale può determinare una diminuzione della richiesta di insulina.
- severa diminuzione della funzionalità epatica (motivo: riduzione della gluconeogenesi, ridotto metabolismo insulinico con conseguente riduzione della domanda di insulina).
- disordini non compensati del sistema endocrino riguardanti il metabolismo dei carboidrati o della contro-regolazione dell'ipoglicemia (per esempio, nell'ipotiroidismo e nell'insufficienza ipofisaria anteriore o surrenalica).
- co-somministrazione di farmaci ad attività ipoglicemica.
- variazione dell'area di iniezione (motivo: differente assorbimento).

Alcuni fattori possono richiedere un particolare monitoraggio e necessitare di un'ottimizzazione del dosaggio.

L'ipoglicemia può normalmente essere corretta con un'immediata assunzione di carboidrati. Allo scopo di permetterne una pronta correzione, i pazienti devono sempre avere con loro almeno 20 g di glucosio.

Difetti della pompa

I pazienti devono immediatamente informare il medico se notano che devono ridurre o aumentare le dosi a bolo o la loro frequenza per mantenere i livelli desiderati di glicemia. Il medico deve quindi decidere se ciò è dovuto ad un problema tecnico (tasso di infusione troppo alto o troppo basso) oppure a altre cause (ad esempio, cambiamenti nell'apporto di carboidrati).
Iperglicemia, chetoacidosi e coma possono svilupparsi entro poche ore se il catetere della pompa è ostruito completamente. Tutte le volte che il paziente nota un rapido incremento della glicemia che non risponde ad una dose a bolo, deve essere determinata la possibilità di un'ostruzione del catetere. In questi casi, deve essere interpellato immediatamente un medico.
Nel caso di un malfunzionamento della pompa, i pazienti devono sempre avere disponibili sistemi di iniezione (siringa o sistema pronto all'uso) e insulina per iniezione sottocutanea.
Per dettagli sulle precauzioni di sicurezza nell'uso di pompe per insulina ci si deve riferire al manuale operativo.

Opportune precauzioni d'impiego

I pazienti portatori di una pompa per insulina devono essere in grado di usarla correttamente, essere avvertiti dei possibili malfunzionamenti e conoscere gli eventuali rimedi.
Il trattamento insulinico richiede una costante vigilanza per il rischio di iper- e ipoglicemia. I pazienti ed i loro familiari devono sapere come comportarsi in caso di iper- o ipoglicemia anche sospetta e quando occorre avvisare il medico.
Se il controllo glicemico non è ottimale, o se il paziente mostra una tendenza ad episodi iperglicemici o ipoglicemici, è necessario rivedere i siti di infusione, la manualità e la funzionalità della pompa, così come la dieta e tutti gli altri fattori che possono determinare iper- o ipoglicemia prima di effettuare variazioni della dose di insulina.

Ipoglicemia

Pazienti per i quali il controllo glicemico si è mostrato decisamente migliorato (ad esempio, dopo terapia insulinica intensiva) possono anche non mostrare alcuni o tutti i sintomi tipici di ipoglicemia. Ciò può avvenire quando si hanno modesti decrementi nei valori di glicemia tali da provocare uno stato ipoglicemico che a sua volta determina solo una debole reazione contro-regolatoria adrenergica. Questi pazienti possono quindi presentare un'ipoglicemia grave con perdita di conoscenza senza che ciò possa essere riconosciuto immediatamente e si abbia modo e tempo per prevenirlo.

Ai pazienti deve essere spiegato come riconoscere i sintomi di allarme e come intervenire. I pazienti con sintomi di allarme adrenergici deboli o assenti devono essere istruiti al fine di riconoscere i sintomi neurologici di ipoglicemia allo stadio iniziale. In molti pazienti che non sono capaci di identificare in modo affidabile i sintomi tipici un incremento dell'autocontrollo glicemico può essere sufficiente a ridurre il rischio di ipoglicemia. In alcuni pazienti, tuttavia, può essere appropriato avere un controllo glicemico meno stretto, e può essere necessario modificare lo stile di vita (ad esempio, evitare situazioni che sono potenzialmente pericolose per loro stessi o per altri).

Retinopatia diabetica

Nei pazienti con retinopatia diabetica si raccomanda di evitare una repentina normalizzazione dei valori metabolici. In tal caso, la retinopatia potrebbe peggiorare temporaneamente. Vedi punto 4.3.

Malattie intercorrenti

Malattie intercorrenti necessitano di un monitoraggio metabolico intensificato. In molti casi i tests delle urine per i chetoni sono indicativi, e spesso è necessario modificare la dose di insulina. La domanda di insulina risulta spesso aumentata. Deve essere mantenuto un apporto di carboidrati anche se i pazienti mangiano poco o non mangiano oppure vomitano etc. L'insulina non deve mai essere completamente sospesa.
I pazienti devono informare i loro medici curanti qualora intervenga un'altra malattia, ed anche altri medici che dovessero avere in cura i pazienti devono essere informati della presenza di diabete e del trattamento corrente.

Viaggi

Prima di iniziare un viaggio occorre chiarire tutte le necessità legate alla terapia diabetica, ad esempio

- approvvigionamento di insulina, capacità di richiedere le preparazioni di insulina nel paese di destinazione, conservazione dell'insulina.
- la persona da contattare per un consiglio nel caso di problemi tecnici.
- approvvigionamento dei materiali per effettuare il monitoraggio metabolico e per praticare le iniezioni.
- dosaggio dell'insulina durante il viaggio, cambiamento dell'ora secondo le zone geografiche interessate.
- rischi possibili di nuove malattie.

4.5 Interazioni con altri medicinali e interazioni di qualsiasi altro genere

La somministrazione concomitante di alcuni farmaci può aumentare l'effetto ipoglicemizzante e sulla suscettibilità all'ipoglicemia, per cui è necessaria una ottimizzazione del dosaggio. Questi farmaci comprendono:
altri farmaci antidiabetici orali (nel diabete di tipo II); ACE inibitori; acido acetilsalicilico e altri salicilati come l'acido para-amminosalicilico (specialmente ad alte dosi; a dosaggi tossici, inoltre, si ha un aumento del glucosio ematico); amfetamine; antibiotici sulfamidici; cibenzoline; ciclofosfamide; disopiramide; fenfluramina; fenossibenzamina; fentolamina; fibrati; fluoxetina; guanetidina; ifosfamide; MAO inibitori; pentossifillina; perexilina; propoxifene; somatostatina e analoghi della somatostatina; steroidi anabolizzanti ed ormoni sessuali maschili; tetracicline, tritoqualina; trofosfamide.

Altri farmaci possono ridurre l'effetto ipoglicemizzante e aumentare la tendenza all'iperglicemia. L'ottimizzazione del dosaggio insulinico può divenire necessario anche in tali casi. Questi farmaci comprendono:
acido nicotinico in alte dosi; ACTH (corticotropina); barbiturici; corticosteroidi; danazolo; diazossido; diuretici; doxazosina; eparina; epinefrina (adrenalina), salbutamolo, terbutalina e altri agenti simpatico-mimetici; èstrogeni e progestinici; fenitoina; fenotiazina; glucagone; isoniazide; lassativi compresa la fenolftaleina dopo uso prolungato (a causa di un decremento dei livelli sierici di potassio); ormoni tiroidei; prazosin; somatotropina.
Clonidina, reserpina e sali di litio possono potenziare o ridurre gli effetti del controllo del glucosio ematico da parte dell'insulina. La pentamidina può causare ipoglicemia, a volte seguita da iperglicemia.

I beta-bloccanti diminuiscono la tolleranza al glucosio e, in pazienti con diabete mellito, ciò può causare un'alterazione del controllo metabolico. Inoltre i beta-bloccanti aumentano la tendenza all'ipoglicemia (motivo: alterazione della contro-regolazione).

Sotto l'effetto di farmaci simpaticolitici come beta-bloccanti, clonidina, guanitidina e reserpina, i segni di contro-regolazione adrenergica possono essere ridotti o assenti.

L'alcool può provocare un incremento dei livelli di glicemia. Una grande quantità di alcool può ridurre la gluconeogenesi e quindi aumentare il rischio di ipoglicemia. Deve essere preso in considerazione il contenuto in carboidrati di una bevanda alcolica.

4.6 Uso durante la gravidanza e l'allattamento

Gravidanza

Se non trattato durante la gravidanza, il diabete mellito costituisce un rischio durante lo sviluppo intrauterino. La terapia diabetica deve quindi essere continuata durante la gravidanza.

L'insulina non attraversa la barriera placentare. Sia l'ipoglicemia sia l'iperglicemia aumentano il rischio di malformazioni fetali e della morte intra-uterina. L'iperglicemia aumenta il rischio di macrosomia (quest'ultima porta ad un incremento del rischio di parto distocico). Occorre quindi prestare molta attenzione al controllo glicemico e al monitoraggio metabolico durante la gravidanza e le pazienti devono informare i loro medici se pensano di iniziare una gravidanza o sono già in gravidanza.

Le quantità di insulina richieste variano durante la gravidanza e necessariamente dovrà essere ottimizzato il dosaggio. La quantità necessaria diminuisce nel primo trimestre di gravidanza e aumenta nell'ultimo periodo (generalmente a partire dal secondo trimestre). Immediatamente dopo il parto, la quantità di insulina necessaria diminuisce rapidamente (aumenta il rischio di ipoglicemia).

Non si ha esperienza con l'uso di Insuman Infusat in gravidanza.

AllattamentoNon ci sono controindicazioni all'uso di Insuman Infusat durante l'allattamento Le donne che allattano possono richiedere un aggiustamento del dosaggio insulinico e della dieta

4.7 Effetti sulla capacità di guidare e sull'uso di macchine

La capacità del paziente di concentrarsi e reagire può mutare a causa di ipoglicemia o iperglicemia o anche, per esempio, per una diminuzione della vista (vedi il paragrafo 4.8). Ciò può essere un rischio in situazioni dove queste caratteristiche sono di particolare importanza (ad esempio, guidando un'auto o lavorando con delle macchine).

4.8 Effetti indesiderati

Ipoglicemia

L'ipoglicemia può essere causata da una dose di insulina maggiore di quella richiesta. Vedere anche paragrafo 4.4.

Occhi

Una variazione marcata del controllo glicemico può causare un peggioramento temporaneo della vista (motivo: temporanea alterazione nella imbibizione e quindi nell'indice di rifrazione del cristallino, dovuta ai valori di glucosio ematico).
Una repentina normalizzazione della glicemia può causare un peggioramento temporaneo della retinopatia. Nei pazienti con retinopatia proliferativa, in particolare se non trattati con laser, attacchi ipoglicemici gravi possono causare amaurosi.

Lipoipertrofia, Lipoatrofia

La lipoipertrofia può presentarsi nella zona di inoculo come effetto lipogenico locale dell'insulina; la lipoatrofia può essere il risultato di reazioni infiammatorie croniche locali. In entrambi i casi, l'assorbimento locale di insulina può essere diminuito. La rotazione continua del sito di iniezione all'interno di una determinata area può contribuire a ridurre o ad abolire queste reazioni.

Reazioni di ipersensibilità

Si può verificare l'arrossamento non specifico e transitorio nel sito di iniezione. In rari casi, le reazioni di ipersensibilità locali di tipo immediato o ritardato (ad esempio reazioni di Arthus) possono essere dovute all'insulina o agli altri eccipienti. Esse possono manifestarsi come prurito locale, papule, eritema, indurimento o un insolito intenso dolore nel sito di inoculazione, ma anche come noduli cutanei o sottocutanei. Tali reazioni di ipersensibilità possono anche diffondersi nell'area circostante il sito di iniezione.
Reazioni di ipersensibilità generalizzate di tipo immediato all'insulina o a qualsiasi altro eccipiente sono molto rare. Possono essere accompagnate, per esempio, da reazioni epidermiche sistemiche, angioedema, broncospasmo, ipotensione e shock con pericolo per la vita. Se tali reazioni avvenissero, è necessario cambiare la preparazione insulinica o attuare una desensibilizzazione (vedi punto 4.3).

Altre reazioni

La somministrazione di insulina può determinare la formazione di anticorpi anti-insulina. In rari casi la presenza di tali anticorpi può richiedere un aggiustamento del dosaggio al fine di correggere una tendenza all'iperglicemia o all'ipoglicemia.
L'insulina può causare una ritenzione di sodio ed edema, particolarmente se è stato migliorato un precedente cattivo controllo metabolico con una terapia insulinica intensiva.
Come conseguenza di una ipoglicemia acuta di grado relativamente elevato (ad esempio nel trattamento di chetoacidosi o di una condizione di iperglicemia-iperosmolare) si possono manifestare ipokaliemia (con possibili complicazioni cardiache) o edema cerebrale.

4.9 Sovradosaggio

Sintomi

Un sovradosaggio di insulina può determinare una grave e talvolta persistente e pericolosa ipoglicemia.

Misure

Se il paziente è conscio deve immediatamente assumere da 10 a 20 g di glucosio (o una quantità equivalente di un altro zucchero) e ripeterlo se necessario circa ogni 20 minuti. Inoltre, devono essere somministrati carboidrati ad azione prolungata.
Se il paziente non è cosciente, occorre somministrare per via intramuscolare 1 mg di glucagone. Non vi è un rischio rilevante confrontato con il beneficio previsto nell'iniettare il glucagone

anche nel caso in cui l'ipoglicemia non sia certa.Tale trattamento non può essere tuttavia praticato dopo un elevato consumo di alcool (in tal caso il glucagone non può esercitare un effetto adeguato).
Come alternativa al glucagone o se l'iniezione di glucagone non è sufficiente a ristabilire immediatamente il controllo metabolico, agli adulti possono essere somministrati per via endovenosa da 20 a 30 ml di una soluzione di glucosio al 30 - 50% e questa dose può essere ripetuta quando necessario. Nei bambini la dose è ridotta in funzione del peso corporeo.

Se l'ipoglicemia è grave o di lunga durata è normalmente necessario che l'iniezione di glucagone e/o di glucosio sia seguita da un'infusione di una soluzione di glucosio a più bassa concentrazione (mentre simultaneamente si monitora il valore della glicemia) per prevenire il ripetersi della ipoglicemia. Inoltre, può essere ripetuta la somministrazione di glucagone (i.m. o s.c.). Nei bambini, a causa del possibile rischio di danno da iperglicemia, il glucosio deve essere somministrato con estrema cautela e nel contempo devono essere monitorati i livelli di glucosio ematico.
Una volta che il paziente ha ripreso conoscenza, devono essere somministrati oralmente i carboidrati a lunga azione al fine di prevenire una ipoglicemia.

E' necessario un attento monitoraggio fino a quando non si è stabilito che il paziente è fuori pericolo. Occorre ricordare che l'ipoglicemia può ripresentarsi dopo un iniziale recupero e che i sintomi soggettivi tipici di una seconda crisi ipoglicemica possono essere diversi, deboli o assenti.
L'ospedalizzazione può essere necessaria in alcune circostanze, anche come misura precauzionale.
Può anche essere necessario un monitoraggio e un trattamento in terapia intensiva.

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Agente antidiabetico. Codice ATC: A10A B01 Insulina umana, ad azione rapida.

Insulina
- riduce i livelli di glucosio ematico e determina effetti anabolici mentre riduce gli effetti catabolici.
- aumenta il trasporto di glucosio all'interno delle cellule così come la formazione di glicogeno nei muscoli e nel fegato e migliora l'utilizzazione del piruvato. Inibisce la glicogenolisi e la gluconeogenesi.
- incrementa la lipogenesi nel fegato e nel tessuto adiposo e inibisce la lipolisi.
- promuove il richiamo intracellulare di aminoacidi e promuove la sintesi proteica.
- aumenta il richiamo di potassio a livello intracellulare.

Insuman Infusat è un'insulina con inizio di attività rapido e breve durata d'azione.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Nei soggetti sani, l'emivita sierica dell'insulina è di circa 4 - 6 minuti. Essa risulta più prolungata nei pazienti con grave insufficienza renale. Tuttavia va sottolineato che la farmacocinetica dell'insulina non riflette la sua azione metabolica.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

La tossicità acuta è stata studiata nei ratti dopo somministrazione sottocutanea. Non è stato rilevato alcun evidente effetto tossico. Gli studi sulla tollerabilità locale eseguiti con somministrazione sottocutanea e intramuscolare nei conigli non dimostrarono effetti particolarmente evidenti. Studi sugli effetti farmacodinamici dopo somministrazione sottocutanea nel coniglio e nel cane hanno evidenziato le reazioni ipoglicemiche attese.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Fenolo, cloruro di zinco, trometamolo, poloxamer 171, glicerolo, acido cloridrico, acqua per preparazioni iniettabili.

6.2 Incompatibilità

Come tutte le preparazioni di insulina Insuman Infusat non deve essere miscelata con soluzioni che contengano agenti riducenti come i tioli ed i solfiti. Occorre inoltre ricordare che le insuline normali neutre precipitano ad un pH nel range di 4.5 - 6.5.
Insuman Infusat non deve essere miscelata con altre insuline.
Occorre fare attenzione che alcool o altri disinfettanti non siano presenti nelle soluzioni di insulina.

6.3 Periodo di stabilità

A patto che le condizioni di conservazione per lunghi periodi descritte al punto 6.4 siano rispettate, il prodotto in confezionamento integro ha una validità di 2 anni. La data di scadenza è riportata sulla scatola e sulla etichetta della fiala.
L'insulina che è stata ricaricata nel serbatoio della pompa può essere usata nelle 2 settimane seguenti.
Una volta aperta, la fiala può essere utilizzata fino a 4 settimane a patto che le condizioni di conservazione indicate al punto 6.4 siano rispettate.
Occorre ricordare che la data della prima utilizzazione della fiala dovrebbe essere annotata sull'etichetta.

6.4 Speciali precauzioni per la conservazione

Insuman Infusat deve essere mantenuta al riparo dalla luce diretta a una temperatura compresa fra +2°C e +8°C (ad esempio nel frigorifero). Insuman Infusat non deve essere congelata; occorre assicurarsi che il contenitore non sia in contatto direttamente con il compartimento congelatore o con pacchi congelati.
Una volta usata la fiala può essere conservata a temperatura fino a +25°C, ma lontano da una fonte di calore o dalla luce diretta.

6.5 Natura e contenuto della confezione

Una fiala da 10 ml (incolore con vetro di tipo I) con una capsula in alluminio ghierata con inserita una guarnizione (gomma clorobutilica di tipo I grigia) e con un cappuccio a strappo (polipropilene). Contenuto: 10 ml di soluzione corrispondenti a 1000 U.I. di insulina.
Sono disponibili confezioni da 3 fiale.

6.6 Istruzioni per l'impiego/la manipolazione e per l'eliminazione del medicinale inutilizzato o degli scarti del suddetto medicinale (se necessario)

Insuman Infusat deve essere usato solo se la soluzione è limpida, priva di colorazione, di aspetto simile all'acqua senza particelle solide visibili.
Per l'uso in una pompa per infusione, Insuman Infusat viene ricaricato nel serbatoio sterile della pompa. Il serbatoio deve essere usato solo una volta.
Prima di utilizzare il serbatoio riempieto, esso deve essere mantenuto a temperatura ambiente per 1 - 2 ore.
Le bolle d'aria devono essere rimosse, al meglio possibile, dal serbatoio. La procedura esatta viene descritta nel manuale dell'operatore per la pompa.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Hoechst AG, D-65926 Frankfurt am Main, Germania

8. NUMERO DI ISCRIZIONE NEL REGISTRO COMUNITARIO DEI MEDICINALI

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/DEL RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Insuman Infusat 100 U.I./ml in cartucce per l'uso in pompe

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Insuman Infusat è una soluzione neutra di insulina (insulina regolare). Ogni ml di Insuman Infusat contiene 100 U.I. di insulina umana. Ogni cartuccia contiene 3,15 ml, equivalenti a 315 U.I. di insulina.
Ogni U.I. (Unità Internazionale) corrisponde a 0,035 mg di insulina umana anidra.
Insuman Infusat è stato progettato in particolare per l'uso in pompe portatili esterne per insulina.
Il prodotto è stabilizzato per minimizzare la perdita di efficacia in condizioni di stress termico o meccanico che si verificano in tali pompe.
Insuman Infusat, pertanto, è anche adatto alla infusione insulinica continua con altre pompe convenzionali.
L'insulina umana contenuta in Insuman Infusat è prodotta con DNA ricombinante utilizzando ceppi di *Escherichia coli* K 12.

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile in cartucce per pompe per insulina. Per sommministrazione sottocutanea o intramuscolare.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Terapia del diabete mellito quando sia necessario un apporto insulinico.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Generalità

Il trattamento con Insuman Infusat deve essere iniziato e controllato da un medico.

I livelli ematici di glucosio attesi ed il dosaggio di insulina devono essere determinati individualmente e modificati secondo la dieta, l'attività fisica e lo stile di vita del singolo paziente.
Il rischio di ipoglicemia deve essere tenuto in considerazione qualora sia necessario mantenere normali livelli di glucosio ematico. La terapia insulinica necessita generalmente di un'appropriata educazione del paziente e di un auto-monitoraggio. E' necessario stabilire se e come il paziente sia in grado di gestire il proprio trattamento insulinico e di monitorare il controllo metabolico.

Le dosi e la distribuzione delle dosi durante il giorno dipendono dalle determinazioni della glicemia come pure dall'attività fisica del paziente e dall' apporto di carboidrati.
Il medico curante deve istruire il paziente circa la frequenza ed i tempi delle misurazioni della glicemia, e sulla necessità e le modalità delle eventuali misurazioni della glicosuria e dei corpi chetonici urinari. Viene pure consigliato di monitorare il controllo metabolico attraverso determinazioni regolari della emoglobina glicosilata (vedi anche il punto 4.4.).

Deve essere tenuto in considerazione, in particolare durante la terapia insulinica per via sottocutanea, che l'assorbimento dell'insulina è soggetto a fattori fisiologici ed esterni (ad esempio, la perfusione tissutale, l'esercizio fisico, la temperatura).
I pazienti devono essere aggiornati sul comportamento da tenere in caso non sia assunto il dosaggio prescritto, sia stata somministrata inavvertitamente una dose di insulina troppo elevata o sia stata omessa un'intera dose di insulina o ancora se essi devono saltare un pasto o se non possono assumere cibo agli intervalli previsti.

Dosi giornaliere e tempi di somministrazione

Con l'uso in pompe portatili esterne per insulina, parte della dose giornaliera di insulina viene infusa continuamente ("tasso basale") mentre il rimanente viene somministrato a bolo prima dei pasti.
Riferirsi alle istruzioni operative per informazioni dettagliate sulla pompa per infusione, il suo funzionamento e le precauzioni necessarie alla sicurezza d'impiego.

Non ci sono regole fisse per il dosaggio dell'insulina. Tuttavia, la richiesta giornaliera media di insulina varia spesso tra 0.5 e 1.0 U.I. per Kg di peso corporeo. La richiesta metabolica basale è compresa tra il 40 ed il 60% della richiesta totale quotidiana.
Di conseguenza, circa il 40-60% della dose giornaliera viene somministrata in condizioni di base, mentre il rimanente viene iniettato a bolo prima dei pasti.

Passaggio a Insuman Infusat

Un aggiustamento del dosaggio si rende necessario quando ai pazienti viene variato il tipo di insulina somministrato. Ciò avviene, per esempio, quando si passa da:
- un'insulina animale (specialmente un'insulina bovina) all'insulina umana (a causa della minore affinità dell'insulina umana per gli anticorpi anti-insulina; si pensa pure che l'insulina umana sia assorbita più rapidamente dalla zona di iniezione).
- una preparazione di insulina umana ad un'altra.
- un regime di insulina regolare pura a uno con insulina ritardo.

La necessità di adattare (ad esempio, ridurre) la dose può verificarsi immediatamente dopo la variazione da un tipo di insulina ad un altro. Alternativamente, questa necessità può emergere. gradualmente, anche in un periodo di diverse settimane.

Nel passaggio da un'insulina animale ad una umana, la riduzione di dosaggio può essere necessaria in particolare nei pazienti che:
- erano già mantenuti precedentemente in un intervallo glicemico relativamente basso.
- presentano una tendenza all'ipoglicemia.
- hanno richiesto alte dosi di insulina per la presenza di anticorpi anti-insulina.

Un programma di monitoraggio metabolico particolarmente frequente è necessario nel periodo del passaggio da un tipo di insulina ad un altro e nelle prime settimane successive. In pazienti che richiedono alte dosi di insulina per la presenza di anticorpi anti-insulina, occorre considerare la necessità che tale passaggio avvenga sotto il controllo medico in ambiente ospedaliero o in ambiente similare.

Successiva ottimizzazione del dosaggio

Il miglioramento del controllo metabolico può causare una aumentata sensibilità all'insulina, determinando una ridotta richiesta di insulina. L'ottimizzazione del dosaggio può anche essere necessaria, per esempio, se
- varia il peso del paziente.
- varia lo stile di vita del paziente.
- sussistono altre circostanze che possono causare un'aumentata suscettibilità all'ipo- o iperglicemia (vedi punto 4.4).

Il dosaggio può anche essere ottimizzato durante malattie intercorrenti (vedi 4.4).

Somministrazione

Insuman Infusat in cartucce può essere infuso per via sottocutanea.
Esso è designato per l'uso nelle pompe per insulina ®Hoechst Infusor e ®H-Tron. Puo essere utilizzato anche in altre pompe per insulina che si sono dimostrato adette per questa insulina e per questo tipo die cartuccia (vedi manuale della pompa). Possono essere usati solamente cateteri in tetrafluoroetilene o in polietilene.
L'insulina deve sempre essere iniettata in condizioni asettiche. Ciò è facilitato dai particolari accessori disponibili per la pompa per insulina (ad esempio, cateteri, cannule).
L'insulina non è in grado di abbassare significativamente i livelli glicemici se somministrata per via orale.

L'assorbimento dell'insulina e di conseguenza la diminuzione dei livelli ematici di glucosio può variare secondo l'area di iniezione utilizzata (per esempio, la parete addominale rispetto all'area della coscia). Il paziente può quindi variare l'area di iniezione solo dopo aver consultato il medico. **All'interno di una data area di iniezione, il sito di puntura deve essere cambiato regolarmente (generalmente, ogni 1 - 3 giorni).**

Se la pompa per infusione non dovesse funzionare correttamente, Insuman Infusat può essere aspirato con una siringa e iniettato. Tuttavia, va considerato che Insuman Infusat è una soluzione altamente concentrata di insulina contenente 100 U.I. di insulina per ml di soluzione. Devono quindi essere usate solo siringhe adatte a tale concentrazione di insulina (100 U.I. per ml).

Miscele di insuline

Insuman Infusat NON deve essere miscelata con altre insuline.

4.3 Controindicazioni

In linea generale, Insuman Infusat non deve essere somministrata a pazienti che sono allergici a questa insulina o ad uno degli eccipienti (vedi 6.1). Ci possono, tuttavia, essere casi in cui non è disponibile nessuna altra preparazione insulinica (ovvero meglio tollerata) e dove non è possibile in alcun modo evitare la somministrazione di insulina. In questi casi, la somministrazione di Insuman Infusat deve essere continuata solo sotto controllo e, se necessario, con un concomitante trattamento antiallergico.
Quando ad un paziente con allergia ad insulina animale si somministra Insuman Infusat, è possibile osservare reazioni crociate immunologiche fra insulina umana ed animale. Inoltre, in casi di allergia ad insulina animale occorre eseguire un test intradermico prima di somministrare Insuman Infusat.

L'insulina non deve essere somministrata in caso di ipoglicemia imminente o manifesta.
In caso di ipoglicemia, la pompa per insulina deve essere spenta temporaneamente, almeno fino a che il paziente abbia ripreso completamente conoscenza.

Uno stretto controllo glicemico con aumentato rischio di ipoglicemia può essere controindicato nei pazienti con significativa stenosi coronarica o dei vasi sanguigni che irrorano il cervello (rischio di complicanze cardiache o cerebrali dell'ipoglicemia) così come nei pazienti con retinopatia proliferativa, specie se non trattata con il laser (rischio di amaurosi conseguente all'ipoglicemia).

Insuman Infusat non deve essere somministrata in pompe peristaltiche con tubi in silicone.
Si faccia riferimento al manuale tecnico per le controindicazioni relative all'uso di pompe per insulina.

4.4 Speciali avvertenze e opportune precauzioni d'impiego

Speciali avvertenze

<u>Iperglicemia</u>

Un aumento dei livelli ematici di glucosio, iperglicemia, chetoacidosi così come stati di iperosmolarità possono intervenire, per esempio, se
- le dosi di insulina sono troppo basse rispetto alle quantità di carboidrati assunti con la dieta.
- l'effetto dell'insulina risulta diminuito (per esempio, a causa di una non corretta conservazione).
- il rilascio di insulina è alterato, per esempio, per un guasto della pompa.
- l'esercizio fisico è ridotto.
- la sensibilità all'insulina è ridotta a causa di stress emotivi o fisici dovuti, per esempio ad un trauma, un intervento chirurgico, un'infezione febbrile o altra patologia.
- vengono somministrati contemporaneamente farmaci con effetto iperglicemico

Segni e sintomi di uno squilibrio metabolico iperglicemico includono sete, poliuria, glicosuria, chetonuria, astenia, disidratazione cutanea, arrossamento del viso, anoressia, ipotensione e tachicardia. In particolare devono essere immediatamente presi in considerazione sintomi quali il

vomito, il dolore addominale, la respirazione profonda rapida, sonnolenza e coma, con concomitante chetoacidosi Un peggioramento del controllo metabolico può essere pericoloso per la vita.
In relazione alla disponibilità di insulina, la chetoacidosi si può manifestare entro ore o giorni.
Non appena si manifestano segni e sintomi di un possibile peggioramento del controllo metabolico occorre valutare il glucosio ematico ed i chetoni urinari e, se necessario, deve essere iniziato immediatamente un trattamento.

Dove la glicemia venga controllata unicamente dall'infusione continua di insulina regolare (per esempio nel trattamento con pompe esterne portatili per insulina), la possibilità di una interruzione della somministrazione di insulina con alterazione metabolica deve essere sempre presa in considerazione nei casi di notevole aumento della glicemia. Pertanto, in tali casi la possibilità di un guasto tecnico (pompa, catetere) deve essere controllata e deve essere eseguita, non appena possibile, una ricerca dei corpi chetonici urinari.

Ipoglicemia

Si può osservare uno stato di ipoglicemia qualora le dosi di insulina risultassero troppo alte rispetto alla reale necessità.

Segni e sintomi neurologici di ipoglicemia comprendono emicrania, fame insaziabile, nausea, vomito, apatia, sonnolenza, disturbi del sonno, inquietudine, aggressività, difficoltà di concentrazione e di reazioni, umore depresso, confusione, difficoltà di parola, afasia, disordini della vista, tremore, paresi, disturbi sensoriali, sensazione di formicolio e di intorpidimento della bocca, vertigini, perdita dell'autocontrollo, debolezza, delirio, convulsioni, sopore, perdita della conoscenza fino ad arrivare al coma, respiro superficiale, bradicardia. Il quadro clinico di un grave attacco ipoglicemico può assomigliare a quello di un insulto cerebro-vascolare. La maggior parte dei pazienti con un buon controllo glicemico può presentare lievi episodi ipoglicemici senza sperimentare gravi sintomi di neuroglicopenia.
In molti pazienti, i segni e i sintomi neurologici di ipoglicemia sono preceduti da segni di contro-regolazione di tipo adrenergico. In linea generale, più rapido e profondo è l'abbassamento della glicemia, più marcato si presenta il fenomeno della contro-regolazione e della relativa sintomatologia. Questi comprendono sudorazione, cute umida, ansia, tachicardia, ipertensione, palpitazioni, angina pectoris e aritmia cardiaca.

Attacchi ipoglicemici gravi, specialmente se sono ricorrenti, possono determinare un danno neurologico. Episodi ipoglicemici prolungati e gravi possono avere un esito fatale.

I sintomi di allarme dell' ipoglicemia possono essere diversi, meno evidenti o assenti:
- dopo un precedente episodio ipoglicemico.
- pazienti con marcato miglioramento del controllo glicemico, ad esempio con trattamento insulinico intensivo (vedi anche sotto 'Opportune precauzioni d'impiego').
- nei casi in cui l'ipoglicemia si sviluppi gradualmente.
- nei pazienti anziani.
- nel caso di una neuropatia autonomica.
- in pazienti con una lunga storia di diabete.
- in pazienti che soffrono di disturbi psichiatrici.
- in pazienti che ricevono contemporaneamente alcuni altri trattamenti farmacologici (vedi il paragrafo 4.5).

Se si osservano valori di emoglobina glicosilata normali o anche diminuiti occorre pensare che siano avvenuti episodi ricorrenti, non riconosciuti di ipoglicemia, specialmente notturni

Il rischio di ipoglicemia è elevato
- all'inizio del trattamento insulinico.
- nel passaggio ad un diverso tipo di insulina.
- in pazienti vicini ad un normale controllo glicemico.
- in pazienti con marcate fluttuazioni dei livelli di glucosio ematico.

La probabilità di ipoglicemia è maggiore in pazienti che in passato hanno avuto episodi ipoglicemici severi.

Un grande numero di fattori aumenta la suscettibilità all'ipoglicemia. Questi includono:
- un inappropriato dosaggio insulinico, dosi troppo alte, errori nella somministrazione, malfunzionamento della pompa per insulina.
- la mancata cooperazione del paziente (particolarmente negli anziani: incapacità a cooperare).
- pasti omessi, pasti più piccoli dell'usuale, variazioni nella dieta.
- vomito, diarrea.
- consumo di alcool (motivo: riduzione della gluconeogenesi), particolarmente se a digiuno.
- esercizio fisico non abituale, aumentato o prolungato.
- diminuita o ridotta consapevolezza dei sintomi segnali di ipoglicemia.
- migliorata sensibilità all'insulina, per esempio, per superamento dei fattori di stress.
- funzionalità renale variata (ragione: minor richiesta di insulina per un ridotto metabolismo insulinico). Nei pazienti anziani, il progressivo deterioramento della funzionalità renale può determinare una diminuzione della richiesta di insulina.
- severa diminuzione della funzionalità epatica (motivo: riduzione della gluconeogenesi, ridotto metabolismo insulinico con conseguente riduzione della domanda di insulina).
- disordini non compensati del sistema endocrino riguardanti il metabolismo dei carboidrati o della contro-regolazione dell'ipoglicemia (per esempio, nell'ipotiroidismo e nell'insufficienza ipofisaria anteriore o surrenalica).
- co-somministrazione di farmaci ad attività ipoglicemica.
- variazione dell'area di iniezione (motivo: differente assorbimento).

Alcuni fattori possono richiedere un particolare monitoraggio e necessitare di un'ottimizzazione del dosaggio.

L'ipoglicemia può normalmente essere corretta con un'immediata assunzione di carboidrati. Allo scopo di permetterne una pronta correzione, i pazienti devono sempre avere con loro almeno 20 g di glucosio.

Difetti della pompa

I pazienti devono immediatamente informare il medico se notano che devono ridurre o aumentare le dosi a bolo o la loro frequenza per mantenere i livelli desiderati di glicemia. Il medico deve quindi decidere se ciò è dovuto ad un problema tecnico (tasso di infusione troppo alto o troppo basso) oppure a altre cause (ad esempio, cambiamenti nell'apporto di carboidrati).
Iperglicemia, chetoacidosi e coma possono svilupparsi entro poche ore se il catetere della pompa è ostruito completamente. Tutte le volte che il paziente nota un rapido incremento della glicemia che non risponde ad una dose a bolo, deve essere determinata la possibilità di un'ostruzione del catetere. In questi casi, deve essere interpellato immediatamente un medico.
Nel caso di un malfunzionamento della pompa, i pazienti devono sempre avere disponibili sistemi di iniezione (siringa o sistema pronto all'uso) e insulina per iniezione sottocutanea.
Per dettagli sulle precauzioni di sicurezza nell'uso di pompe per insulina ci si deve riferire al manuale operativo.

Opportune precauzioni d'impiego

I pazienti portatori di una pompa per insulina devono essere in grado di usarla correttamente, essere avvertiti dei possibili malfunzionamenti e conoscere gli eventuali rimedi.
Il trattamento insulinico richiede una costante vigilanza per il rischio di iper- e ipoglicemia. I pazienti ed i loro familiari devono sapere come comportarsi in caso di iper- o ipoglicemia anche sospetta e quando occorre avvisare il medico.
Se il controllo glicemico non è ottimale, o se il paziente mostra una tendenza ad episodi iperglicemici o ipoglicemici, è necessario rivedere i siti di infusione, la manualità e la funzionalità della pompa, così come la dieta e tutti gli altri fattori che possono determinare iper- o ipoglicemia prima di effettuare variazioni della dose di insulina.

Ipoglicemia

Pazienti per i quali il controllo glicemico si è mostrato decisamente migliorato (ad esempio, dopo terapia insulinica intensiva) possono anche non mostrare alcuni o tutti i sintomi tipici di ipoglicemia. Ciò può avvenire quando si hanno modesti decrementi nei valori di glicemia tali da provocare uno stato ipoglicemico che a sua volta determina solo una debole reazione contro-regolatoria adrenergica. Questi pazienti possono quindi presentare un'ipoglicemia grave con

perdita di conoscenza senza che ciò possa essere riconosciuto immediatamente e si abbia modo e tempo per prevenirlo.

Ai pazienti deve essere spiegato come riconoscere i sintomi di allarme e come intervenire. I pazienti con sintomi di allarme adrenergici deboli o assenti devono essere istruiti al fine di riconoscere i sintomi neurologici di ipoglicemia allo stadio iniziale. In molti pazienti che non sono capaci di identificare in modo affidabile i sintomi tipici un incremento dell'autocontrollo glicemico può essere sufficiente a ridurre il rischio di ipoglicemia. In alcuni pazienti, tuttavia, può essere appropriato avere un controllo glicemico meno stretto, e può essere necessario modificare lo stile di vita (ad esempio, evitare situazioni che sono potenzialmente pericolose per loro stessi o per altri).

Retinopatia diabetica

Nei pazienti con retinopatia diabetica si raccomanda di evitare una repentina normalizzazione dei valori metabolici. In tal caso, la retinopatia potrebbe peggiorare temporaneamente. Vedi punto 4.3.

Malattie intercorrenti

Malattie intercorrenti necessitano di un monitoraggio metabolico intensificato. In molti casi i tests delle urine per i chetoni sono indicativi, e spesso è necessario modificare la dose di insulina. La domanda di insulina risulta spesso aumentata. Deve essere mantenuto un apporto di carboidrati anche se i pazienti mangiano poco o non mangiano oppure vomitano etc. L'insulina non deve mai essere completamente sospesa.
I pazienti devono informare i loro medici curanti qualora intervenga un'altra malattia, ed anche altri medici che dovessero avere in cura i pazienti devono essere informati della presenza di diabete e del trattamento corrente.

Viaggi

Prima di iniziare un viaggio occorre chiarire tutte le necessità legate alla terapia diabetica, ad esempio
- approvvigionamento di insulina, capacità di richiedere le preparazioni di insulina nel paese di destinazione, conservazione dell'insulina.
- la persona da contattare per un consiglio nel caso di problemi tecnici.
- approvvigionamento dei materiali per effettuare il monitoraggio metabolico e per praticare le iniezioni.
- dosaggio dell'insulina durante il viaggio, cambiamento dell'ora secondo le zone geografiche interessate.
- rischi possibili di nuove malattie.

4.5 Interazioni con altri medicinali e interazioni di qualsiasi altro genere

La somministrazione concomitante di alcuni farmaci può aumentare l'effetto ipoglicemizzante e sulla suscettibilità all'ipoglicemia, per cui è necessaria una ottimizzazione del dosaggio. Questi farmaci comprendono:
altri farmaci antidiabetici orali (nel diabete di tipo II); ACE inibitori; acido acetilsalicilico e altri salicilati come l'acido para-amminosalicilico (specialmente ad alte dosi; a dosaggi tossici, inoltre, si ha un aumento del glucosio ematico); amfetamine; antibiotici sulfamidici; cibenzoline; ciclofosfamide; disopiramide; fenfluramina; fenossibenzamina; fentolamina; fibrati; fluoxetina; guanetidina; ifosfamide; MAO inibitori; pentossifillina; perexilina; propoxifene; somatostatina e analoghi della somatostatina; steroidi anabolizzanti ed ormoni sessuali maschili; tetracicline; tritoqualina; trofosfamide.

Altri farmaci possono ridurre l'effetto ipoglicemizzante e aumentare la tendenza all'iperglicemia. L'ottimizzazione del dosaggio insulinico può divenire necessario anche in tali casi. Questi farmaci comprendono:
acido nicotinico in alte dosi; ACTH (corticotropina); barbiturici; corticosteroidi; danazolo; diazossido; diuretici; doxazosina; eparina; epinefrina (adrenalina), salbutamolo, terbutalina e altri agenti simpatico-mimetici; estrogeni e progestinici; fenitoina; fenotiazina; glucagone, isoniazide;

lassativi compresa la fenolftaleina dopo uso prolungato (a causa di un decremento dei livelli sierici di potassio); ormoni tiroidei; prazosin; somatotropina.

Clonidina, reserpina e sali di litio possono potenziare o ridurre gli effetti del controllo del glucosio ematico da parte dell'insulina. La pentamidina può causare ipoglicemia, a volte seguita da iperglicemia.

I beta-bloccanti diminuiscono la tolleranza al glucosio e, in pazienti con diabete mellito, ciò può causare un'alterazione del controllo metabolico. Inoltre i beta-bloccanti aumentano la tendenza all'ipoglicemia (motivo: alterazione della contro-regolazione).

Sotto l'effetto di farmaci simpaticolitici come beta-bloccanti, clonidina, guanitidina e reserpina, i segni di contro-regolazione adrenergica possono essere ridotti o assenti.

L'alcool può provocare un incremento dei livelli di glicemia. Una grande quantità di alcool può ridurre la gluconeogenesi e quindi aumentare il rischio di ipoglicemia. Deve essere preso in considerazione il contenuto in carboidrati di una bevanda alcolica.

4.6 Uso durante la gravidanza e l'allattamento

Gravidanza

Se non trattato durante la gravidanza, il diabete mellito costituisce un rischio durante lo sviluppo intrauterino. La terapia diabetica deve quindi essere continuata durante la gravidanza.

L'insulina non attraversa la barriera placentare. Sia l'ipoglicemia sia l'iperglicemia aumentano il rischio di malformazioni fetali e della morte intra-uterina. L'iperglicemia aumenta il rischio di macrosomia (quest'ultima porta ad un incremento del rischio di parto distocico). Occorre quindi prestare molta attenzione al controllo glicemico e al monitoraggio metabolico durante la gravidanza e le pazienti devono informare i loro medici se pensano di iniziare una gravidanza o sono già in gravidanza.

Le quantità di insulina richieste variano durante la gravidanza e necessariamente dovrà essere ottimizzato il dosaggio. La quantità necessaria diminuisce nel primo trimestre di gravidanza e aumenta nell'ultimo periodo (generalmente a partire dal secondo trimestre). Immediatamente dopo il parto, la quantità di insulina necessaria diminuisce rapidamente (aumenta il rischio di ipoglicemia).

Non si ha esperienza con l'uso di Insuman Infusat in gravidanza.

Allattamento

Non ci sono controindicazioni all'uso di Insuman Infusat durante l'allattamento. Le donne che allattano possono richiedere un aggiustamento del dosaggio insulinico e della dieta.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare e sull'uso di macchine

La capacità del paziente di concentrarsi e reagire può mutare a causa di ipoglicemia o iperglicemia o anche, per esempio, per una diminuzione della vista (vedi il paragrafo 4.8). Ciò può essere un rischio in situazioni dove queste caratteristiche sono di particolare importanza (ad esempio, guidando un'auto o lavorando con delle macchine).

4.8 Effetti indesiderati

Ipoglicemia

L'ipoglicemia può essere causata da una dose di insulina maggiore di quella richiesta. Vedere anche paragrafo 4.4.

Occhi

Una variazione marcata del controllo glicemico può causare un peggioramento temporaneo della vista (motivo: temporanea alterazione nella imbibizione e quindi nell'indice di rifrazione del cristallino, dovuta ai valori di glucosio ematico).
Una repentina normalizzazione della glicemia può causare un peggioramento temporaneo della retinopatia. Nei pazienti con retinopatia proliferativa, in particolare se non trattati con laser, attacchi ipoglicemici gravi possono causare amaurosi.

Lipoipertrofia, lipoatrofia

La lipoipertrofia può presentarsi nella zona di inoculo come effetto lipogenico locale dell'insulina; la lipoatrofia può essere il risultato di reazioni infiammatorie croniche locali. In entrambi i casi, l'assorbimento locale di insulina può essere diminuito. La rotazione continua del sito di iniezione all'interno di una determinata area può contribuire a ridurre o ad abolire queste reazioni.

Reazioni di ipersensibilità

Si può verificare l'arrossamento non specifico e transitorio nel sito di iniezione. In rari casi, le reazioni di ipersensibilità locali di tipo immediato o ritardato (ad esempio reazioni di Arthus) possono essere dovute all'insulina o agli altri eccipienti. Esse possono manifestarsi come prurito locale, papule, eritema, indurimento o un insolito intenso dolore nel sito di inoculazione, ma anche come noduli cutanei o sottocutanei. Tali reazioni di ipersensibilità possono anche diffondersi nell'area circostante il sito di iniezione.
Reazioni di ipersensibilità generalizzate di tipo immediato all'insulina o a qualsiasi altro eccipiente sono molto rare. Possono essere accompagnate, per esempio, da reazioni epidermiche sistemiche, angioedema, broncospasmo, ipotensione e shock con pericolo per la vita. Se tali reazioni avvenissero, è necessario cambiare la preparazione insulinica o attuare una desensibilizzazione (vedi punto 4.3).

Altre reazioni

La somministrazione di insulina può determinare la formazione di anticorpi anti-insulina. In rari casi la presenza di tali anticorpi può richiedere un aggiustamento del dosaggio al fine di correggere una tendenza all'iperglicemia o all'ipoglicemia.
L'insulina può causare una ritenzione di sodio ed edema, particolarmente se è stato migliorato un precedente cattivo controllo metabolico con una terapia insulinica intensiva.
Come conseguenza di una ipoglicemia acuta di grado relativamente elevato (ad esempio nel trattamento di chetoacidosi o di una condizione di iperglicemia-iperosmolare) si possono manifestare ipokaliemia (con possibili complicazioni cardiache) o edema cerebrale.

4.9 Sovradosaggio

Sintomi

Un sovradosaggio di insulina può determinare una grave e talvolta persistente e pericolosa ipoglicemia.

Misure

Se il paziente è conscio deve immediatamente assumere da 10 a 20 g di glucosio (o una quantità equivalente di un altro zucchero) e ripeterlo se necessario circa ogni 20 minuti. Inoltre, devono essere somministrati carboidrati ad azione prolungata.
Se il paziente non è cosciente, occorre somministrare per via intramuscolare 1 mg di glucagone. Non vi è un rischio rilevante confrontato con il beneficio previsto nell'iniettare il glucagone anche nel caso in cui l'ipoglicemia non sia certa.Tale trattamento non può essere tuttavia praticato dopo un elevato consumo di alcool (in tal caso il glucagone non può esercitare un effetto adeguato).
Come alternativa al glucagone o se l'iniezione di glucagone non è sufficiente a ristabilire immediatamente il controllo metabolico, agli adulti possono essere somministrati per via endovenosa da 20 a 30 ml di una soluzione di glucosio al 30 - 50% e questa dose può essere ripetuta quando necessario. Nei bambini la dose è ridotta in funzione del peso corporeo.

Se l'ipoglicemia è grave o di lunga durata è normalmente necessario che l'iniezione di glucagone e/o di glucosio sia seguita da un'infusione di una soluzione di glucosio a più bassa concentrazione (mentre simultaneamente si monitora il valore della glicemia) per prevenire il ripetersi della ipoglicemia. Inoltre, può essere ripetuta la somministrazione di glucagone (i.m. o s.c.). Nei bambini, a causa del possibile rischio di danno da iperglicemia, il glucosio deve essere somministrato con estrema cautela e nel contempo devono essere monitorati i livelli di glucosio ematico.
Una volta che il paziente ha ripreso conoscenza, devono essere somministrati oralmente i carboidrati a lunga azione al fine di prevenire una ipoglicemia.

E' necessario un attento monitoraggio fino a quando non si è stabilito che il paziente è fuori pericolo. Occorre ricordare che l'ipoglicemia può ripresentarsi dopo un iniziale recupero e che i sintomi soggettivi tipici di una seconda crisi ipoglicemica possono essere diversi, deboli o assenti.
L'ospedalizzazione può essere necessaria in alcune circostanze, anche come misura precauzionale. Può anche essere necessario un monitoraggio e un trattamento in terapia intensiva.

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Agente antidiabetico. Codice ATC: A10AB01 Insulina umana, ad azione rapida.

Insulina
- riduce i livelli di glucosio ematico e determina effetti anabolici mentre riduce gli effetti catabolici.
- aumenta il trasporto di glucosio all'interno delle cellule così come la formazione di glicogeno nei muscoli e nel fegato e migliora l'utilizzazione del piruvato. Inibisce la glicogenolisi e la gluconeogenesi.
- incrementa la lipogenesi nel fegato e nel tessuto adiposo e inibisce la lipolisi.
- promuove il richiamo intracellulare di aminoacidi e promuove la sintesi proteica.
- aumenta il richiamo di potassio a livello intracellulare.

Insuman Infusat è un'insulina con inizio di attività rapido e breve durata d'azione.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Nei soggetti sani, l'emivita sierica dell'insulina è di circa 4 - 6 minuti. Essa risulta più prolungata nei pazienti con grave insufficienza renale. Tuttavia va sottolineato che la farmacocinetica dell'insulina non riflette la sua azione metabolica.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

La tossicità acuta è stata studiata nei ratti dopo somministrazione sottocutanea. Non è stato rilevato alcun evidente effetto tossico. Gli studi sulla tollerabilità locale eseguiti con somministrazione sottocutanea e intramuscolare nei conigli non dimostrarono effetti particolarmente evidenti. Studi sugli effetti farmacodinamici dopo somministrazione sottocutanea nel coniglio e nel cane hanno evidenziato le reazioni ipoglicemiche attese.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Fenolo, cloruro di zinco, trometamolo, poloxamer 171, glicerolo, acido cloridrico, acqua per preparazioni iniettabili.

6.2 Incompatibilità

Come tutte le preparazioni di insulina Insuman Infusat non deve essere miscelata con soluzioni che contengano agenti riducenti come i tioli ed i solfiti. Occorre inoltre ricordare che le insuline normali neutre precipitano ad un pH nel range di 4.5 - 6.5.
Insuman Infusat non deve essere miscelata con altre insuline.
Occorre fare attenzione che alcool o altri disinfettanti non siano presenti nelle soluzioni di insulina.

6.3 Periodo di stabilità

A patto che le condizioni di conservazione per lunghi periodi descritte al punto 6.4 siano rispettate, il prodotto in confezionamento integro ha una validità di 2 anni. La data di scadenza è riportata sulla scatola e sulla cartuccia.
Le cartucce in uso (nella pompa) possono essere conservate per 2 settimane.

6.4 Speciali precauzioni per la conservazione

Insuman Infusat deve essere mantenuta al riparo dalla luce diretta a una temperatura compresa fra. +2°C e +8°C (ad esempio nel frigorifero). Insuman Infusat non deve essere congelata; occorre assicurarsi che il contenitore non sia in contatto direttamente con il compartimento congelatore o con pacchi congelati.

6.5 Natura e contenuto della confezione

Una cartuccia da 3,15 ml (incolore con vetro di tipo I) con uno stantuffo (formato da una miscela di gomma naturale e clorobutilica rivestita da un fluoropolimero di tipo I grigio) una capsula in alluminio, ghiera (con foro in gomma bromobutilica di tipo I nera) attacco con cono Luer (polietilene incolore) e capsula Luer (polietilene incolore). Contenuto: 3,15 ml di soluzione corrispondenti a 315 U.I. di insulina.
Una confezione contiene 5 cartucce.

6.6 Istruzioni per l'impiego/la manipolazione e per l'eliminazione del medicinale inutilizzato o degli scarti del suddetto medicinale (se necessario)

Insuman Infusat deve essere usato solo se la soluzione è limpida, priva di colorazione, di aspetto simile all'acqua senza particelle solide visibili.
Prima di utilizzare, Insuman Infusat deve essere mantenuta a temperatura ambiente per 1-2 ore
Le bolle d'aria devono essere rimosse, al meglio possibile, dal serbatoio. La procedura esatta viene descritta nel manuale dell'operatore per la pompa.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Hoechst AG, D-65926 Frankfurt am Main, Germania

8. NUMERO DI ISCRIZIONE NEL REGISTRO COMUNITARIO DEI MEDICINALI

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE / DEL RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

ALLEGATO II
TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALLA PRODUZIONE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI DI FABBRICAZIONE E CONDIZIONI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

A. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALLA PRODUZIONE

Produttore del principio attivo

Hoechst AG
Brüningstraße 50
D-65926 Frankfurt/Main, Germania

Produttore responsabile del rilascio dei lotti di fabbricazione

Hoechst AG
Brüningstraße 50
D-65926 Frankfurt/Main, Germania

Autorizzazione alla produzione rilasciata il 20 Luglio 1994 da Regierungspräsidium , Luisenplatz 2, D-64278 Darmstadt, Germania

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZAZIONE

Medicinale soggetto a prescrizione medica rinnovabile

Fiale:

Inoltre, per ragioni di sanità pubblica, in previsione della commercializzazione negli Stati Membri dove l'insulina (in fiale) non è al.momento disponibile ad entrambe le concentrazioni (40 U.I. e 100 U.I.), fintanto che l'armonizzazione comunitaria non sia stata implementata, l'Azienda deve fissare anticipatamente e in accordo con ciascuna Autorità nazionale competente, le condizioni ed i tempi con cui l'altra concentrazione può essere venduta.

ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGLIETTO ILLUSTRATIVO

A. ETICHETTATURA

Etichetta esterna

Insuman Rapid
100 U.I. / ml in fiale

Principio attivo: Insulina umana (DNA ricombinante)

1 fiala da 5 ml soluzione

Insulina con esordio di attività rapida e breve durata d'azione

1 ml contiene:
100 U.I. insulina umana (3,5 mg/ml), 2,7 mg m-cresolo, sodio diidrogeno fosfato biidrato, glicerolo, sodio idrossido, acido cloridrico, per l'aggiustamento del pH. acqua per preparazioni iniettabili.

Soluzione per somministrazione s.c. o i.m

La soluzione deve essere sempre limpida ed incolore.

Conservare tra +2°C e +8°C. Non congelare!

Tenere il medicinale fuori dalla portata dei bambini. Leggere attentamente l'istruzione interna.

Medicinale soggetto a prescrizione medica AIC n.

Prep. n.: Scade il:

Titolare AIC Hoechst AG, Frankfurt am Main, Germania

Etichetta esterna

Insuman Rapid
100 U.I. / ml in fiale

Principio attivo: Insulina umana (DNA ricombinante)

5 fiale da 5 ml soluzione

Insulina con esordio di attività rapida e breve durata d'azione

1 ml contiene:
100 U.I. insulina umana (3,5 mg/ml), 2,7 mg m-cresolo, sodio diidrogeno fosfato biidrato, glicerolo, sodio idrossido, acido cloridrico, per l'aggiustamento del pH, acqua per preparazioni iniettabili.

Soluzione per somministrazione s.c. o i.m

La soluzione deve essere sempre limpida ed incolore.

Conservare tra +2°C e +8°C. Non congelare!

Tenere il medicinale fuori dalla portata dei bambini. Leggere attentamente l'istruzione interna.

Medicinale soggetto a prescrizione medica AIC n.

Prep. n.: Scade il:

Titolare AIC: Hoechst AG, Frankfurt am Main, Germania

Etichetta interna.

Insuman Rapid
100 U.I. / ml in fiale

Principio attivo: Insulina umana (DNA ricombinante)

5 ml soluzione

Soluzione per somministrazione s.c. o i.m

Conservare tra +2°C e +8°C. Non congelare!

Prep. n.: Scade il:

Etichetta esterna

Insuman Rapid
100 U.I. / ml in cartucce

Principio attivo: Insulina umana (DNA ricombinante)

5 cartucce da 3 ml soluzione

Insulina con esordio di attività rapida e breve durata d'azione

1 ml contiene:
100 U.I. insulina umana (3,5 mg/ml), 2,7 mg m-cresolo, sodio diidrogeno fosfato biidrato, glicerolo, sodio idrossido, acido cloridrico, per l'aggiustamento del pH, acqua per preparazioni iniettabili.

Soluzione per somministrazione s.c. o i.m., realizzata per l'utilizzo congiunto con ®OptiPen.

La soluzione deve essere sempre limpida ed incolore.

Conservare tra +2°C e +8°C. Non congelare!

Tenere il medicinale fuori dalla portata dei bambini. Leggere attentamente l'istruzione interna..

Medicinale soggetto a prescrizione medica AIC n.

Prep. n.: Scade il:

Titolare AIC: Hoechst AG, Frankfurt am Main, Germania

Etichetta interna.

Insuman Rapid
100 U.I. / ml in cartucce

Principio attivo: Insulina umana (DNA ricombinante)

3 ml soluzione

Soluzione per somministrazione s.c. o i.m.

Conservare tra +2°C e +8°C. Non congelare!

Prep. n.: Scade il:

Etichetta esterna

Insuman Rapid
40 U.I. / ml in fiale

Principio attivo: Insulina umana (DNA ricombinante)

1 fiala da 10 ml soluzione

Insulina con esordio di attività rapida e breve durata d'azione

1 ml contiene:
40 U.I. insulina umana (3,5 mg/ml); 2,7 mg m-cresolo, sodio diidrogeno fosfato biidrato, glicerolo. sodio idrossido, acido cloridrico, per l'aggiustamento del pH, acqua per preparazioni iniettabili.

Soluzione per somministrazione s.c. o i.m

La soluzione deve essere sempre limpida ed incolore.

Conservare tra +2°C e +8°C. Non congelare!

Tenere il medicinale fuori dalla portata dei bambini. Leggere attentamente l'istruzione interna.

Medicinale soggetto a prescrizione medica AIC n.

Prep. n.: Scade il:

Titolare AIC: Hoechst AG, Frankfurt am Main, Germania

Etichetta esterna

Insuman Rapid
40 U.I. / ml in fiale

Principio attivo: Insulina umana (DNA ricombinante)

5 fiale da 10 ml soluzione

Insulina con esordio di attività rapida e breve durata d'azione

1 ml contiene:
40 U.I. insulina umana (3,5 mg/ml), 2,7 mg m-cresolo, sodio diidrogeno fosfato biidrato, glicerolo, sodio idrossido, acido cloridrico, per l'aggiustamento del pH, acqua per preparazioni iniettabili.

Soluzione per somministrazione s.c. o i.m

La soluzione deve essere sempre limpida ed incolore.

Conservare tra +2°C e +8°C. Non congelare!

Tenere il medicinale fuori dalla portata dei bambini. Leggere attentamente l'istruzione interna.

Medicinale soggetto a prescrizione medica AIC n.

Prep. n.: Scade il:

Titolare AIC: Hoechst AG, Frankfurt am Main, Germania

Etichetta interna.

Insuman Rapid
40 U.I. / ml in fiale

Principio attivo: Insulina umana (DNA ricombinante)

10 ml soluzione

Soluzione per somministrazione s.c. o i.m

Conservare tra +2°C e +8°C. Non congelare!

Prep. n.: Scade il:

Etichetta esterna

Insuman Basal
100 U.I. / ml in fiale

Princiio attivo: Insulina umana (DNA ricombinante).

1 fiala da 5 ml sospensione

Insulina con esordio di attività graduale e lunga durata d'azione

1 ml contiene:
100 U.I. insulina umana (3,5 mg/ml), 0,318 mg protamina solfato, 1,5 mg m-cresolo, 0.6 mg fenolo, zinco clorido, sodio diidrogeno fosfato biidrato, glicerolo, sodio idrossido, acido cloridrico, per l'aggiustamento del pH, acqua per preparazioni iniettabili.

Sospensione per somministrazione s.c. o i.m.

Prima di ogni prelevamento l'insulina deve essere ben miscelata ruotando lentamente la fiala fra le mani.

Conservare tra +2°C e +8°C. Non congelare!

Tenere il medicinale fuori dalla portata dei bambini. Leggere attentamente l'istruzione interna.

Medicinale soggetto a prescrizione medica AIC n.

Prep. n.: Scade il:

Titolare AIC: Hoechst AG, Frankfurt am Main, Germania

Etichetta esterna

Insuman Basal
100 U.I. / ml in fiale

Principio attivo.:Insulina umana (DNA ricombinante)

5 fiale da 5 ml sospensione

Insulina con esordio di attività graduale e lunga durata d'azione

1 ml contiene:
100 U.I. insulina umana (3,5 mg/ml), 0,318 mg protamina solfato, 1,5 mg m-cresolo, 0,6 mg fenolo, zinco clorido, sodio diidrogeno fosfato biidrato, glicerolo, sodio idrossido, acido cloridrico, per l'aggiustamento del pH, acqua per preparazioni iniettabili.

Sospensione per somministrazione s.c. o i.m.

Prima di ogni prelevamento l'insulina deve essere ben miscelata ruotando lentamente la fiala fra le mani.

Conservare tra +2°C e +8°C. Non congelare!

Tenere il medicinale fuori dalla portata dei bambini. Leggere attentamente l'istruzione interna.

Medicinale soggetto a prescrizione medica AIC n.

Prep. n.: Scade il:

Titolare AIC: Hoechst AG, Frankfurt am Main, Germania

Etichetta interna.

Insuman Basal
100 U.I. / ml in fiale

Principio attivo: Insulina umana (DNA ricombinante)

5 ml soluzione

Sospensione iniettabile per somministrazione s.c. o i.m.

Miscelare bene prima dell'uso!

Conservare tra +2°C e +8°C. Non congelare!

Prep. n.: Scade il:

Etichetta esterna

Insuman Basal
100 U.I. / ml in cartucce

Principio attivo: Insulina umana (DNA ricombinante)

5 cartucce da 3 ml sospensione

Insulina con esordio di attività graduale e lunga durata d'azione

1 ml contiene:
100 U.I insulina umana (3,5 mg/ml), 0.318 mg protamina solfato, 1,5 mg m-cresolo, 0,6 mg fenolo, zinco clorido, sodio diidrogeno fosfato biidrato, glicerolo, sodio idrossido, acido cloridrico, per l'aggiustamento del pH, acqua per preparazioni iniettabili.

Sospensione per somministrazione s.c. o i.m., realizzata per l'utilizzo congiunto con ®OptiPen.

Prima di ogni prelevamento l'insulina deve essere ben miscelata, preferibilmente capovolgendo lentamente la cartuccia o il sistema pronto all'uso.

Conservare tra +2°C e +8°C. Non congelare!

Tenere il medicinale fuori dalla portata dei bambini. Leggere attentamente l'istruzione interna.

Medicinale soggetto a prescrizione medica AIC n.

Prep. n.: Scade il:

Titolare AIC: Hoechst AG, Frankfurt am Main, Germania

Etichetta interna.

Insuman Basal
100 U.I. / ml in cartucce

Principio attivo: Insulina umana (DNA ricombinante)

3 ml sospensione

Sospensione iniettabile per somministrazione s.c. o i.m.

Miscelare bene prima dell'uso!

Conservare tra +2°C e +8°C. Non congelare!

Prep. n.: Scade il:

Etichetta esterna

Insuman Basal
40 U.I. / ml in fiale

Principio attivo:Insulina umana (DNA ricombinante)

1 fiala da 10 ml sospensione

Insulina con esordio di attività graduale e lunga durata d'azione

1 ml contiene:
40 U.I.insulina umana (3,5 mg/ml), 0,127 mg protamina solfato, 1,5 mg m-cresolo, 0.6 mg fenolo, zinco clorido, sodio diidrogeno fosfato biidrato, glicerolo, sodio idrossido, acido cloridrico. per l'aggiustamento del pH, acqua per preparazioni iniettabili.

Sospensione per somministrazione s.c. o i.m.

Prima di ogni prelevamento l'insulina deve essere ben miscelata ruotando lentamente la fiala fra le mani.

Conservare tra +2°C e +8°C. Non congelare!

Tenere il medicinale fuori dalla portata dei bambini. Leggere attentamente l'istruzione interna.

Medicinale soggetto a prescrizione medica AIC n.

Prep. n.: Scade il:

Titolare AIC: Hoechst AG, Frankfurt am Main, Germania

Etichetta esterna

Insuman Basal
40 U.I. / ml in fiale

Principio attivo: Insulina umana (DNA ricombinante)

5 fiale da 10 ml sospensione

Insulina con esordio di attività graduale e lunga durata d'azione

1 ml contiene:
40 U.I insulina umana (3,5 mg/ml), 0,127 mg protamina solfato, 1,5 mg m-cresolo, 0,6 mg fenolo, zinco clorido, sodio diidrogeno fosfato biidrato, glicerolo, sodio idrossido, acido cloridrico, per l'aggiustamento del pH, acqua per preparazioni iniettabili.

Sospensione per somministrazione s.c. o i.m.

Prima di ogni prelevamento l'insulina deve essere ben miscelata ruotando lentamente la fiala fra le mani.

Conservare tra +2°C e +8°C. Non congelare!

Tenere il medicinale fuori dalla portata dei bambini. Leggere attentamente l'istruzione interna.

Medicinale soggetto a prescrizione medica AIC n.

Prep. n.: Scade il:

Titolare AIC: Hoechst AG, Frankfurt am Main, Germania

Etichetta interna.

Insuman Basal
40 U.I. / ml in fiale

Principio attivo: Insulina umana (DNA ricombinante)

10 ml sospensione

Sospensione iniettabile per somministrazione s.c. o i.m.

Miscelare bene prima dell'uso!

Conservare tra +2°C e +8°C. Non congelare!

Prep. n.: Scade il:

Etichetta esterna

Insuman Comb 15
100 U.I. / ml in fiale

Principio attivo: Insulina umana (DNA ricombinante)

1 fiala da 5 ml sospensione

Insulina con esordio di attività graduale e lunga durata d'azione

1 ml contiene:
100 U.I. insulina umana (3,5 mg/ml), 0,270 mg protamina solfato, 1,5 mg m-cresolo, 0,6 mg fenolo, zinco clorido, sodio diidrogeno fosfato biidrato, glicerolo, sodio idrossido, acido cloridrico, per l'aggiustamento del pH, acqua per preparazioni iniettabili.

Sospensione per somministrazione s.c. o i.m.

Prima di ogni prelevamento l'insulina deve essere ben miscelata ruotando lentamente la fiala fra le mani.

Conservare tra +2°C e +8°C. Non congelare!

Tenere il medicinale fuori dalla portata dei bambini. Leggere attentamente l'istruzione interna.

Medicinale soggetto a prescrizione medica AIC n.

Prep. n.: Scade il:

Titolare AIC: Hoechst AG, Frankfurt am Main, Germania

Etichetta esterna

Insuman Comb 15
100 U.I. / ml in fiale

Principio attivo: Insulina umana (DNA ricombinante)

5 fiale da 5 ml sospensione

Insulina con esordio di attività graduale e lunga durata d'azione

1 ml contiene:
100 U.I.insulina umana (3,5 mg/ml), 0,270 mg protamina solfato, 1,5 mg m-cresolo, 0,6 mg fenolo, zinco clorido, sodio diidrogeno fosfato biidrato, glicerolo, sodio idrossido, acido cloridrico, per l'aggiustamento del pH, acqua per preparazioni iniettabili.

Sospensione per somministrazione s.c. o i.m

Prima di ogni prelevamento l'insulina deve essere ben miscelata ruotando lentamente la fiala fra le mani.

Conservare tra +2°C e +8°C. Non congelare!

Tenere il medicinale fuori dalla portata dei bambini. Leggere attentamente l'istruzione interna.

Medicinale soggetto a prescrizione medica AIC n.

Prep. n.: Scade il:

Titolare AIC: Hoechst AG, Frankfurt am Main, Germania

Etichetta interna.

Insuman Comb 15
100 U.I. / ml in fiale

Principio attivo: Insulina umana (DNA ricombinante)

5 ml sospensione

Sospensione iniettabile per somministrazione s.c. o i.m.

Miscelare bene prima dell'uso!

Conservare tra +2°C e +8°C. Non congelare!

Prep. n.: Scade il:

Etichetta esterna

Insuman Comb 15
100 U.I / ml in cartucce

Principio attivo: Insulina umana (DNA ricombinante)

5 cartucce da 3 ml sospensione

Insulina con esordio di attività graduale e lunga durata d'azione

1 ml contiene:
100 U.I. insulina umana (3.5 mg/ml), 0.270 mg protamina solfato, 1,5 mg m-cresolo, 0,6 mg fenolo, zinco clorido, sodio diidrogeno fosfato biidrato, glicerolo, sodio idrossido, acido cloridrico, per l'aggiustamento del pH, acqua per preparazioni iniettabili.

Sospensione per somministrazione s.c. o i.m., realizzata per l'utilizzo congiunto con ®OptiPen.

Prima di ogni prelevamento l'insulina deve essere ben miscelata, preferibilmente capovolgendo lentamente la cartuccia o il sistema pronto all'uso.

Conservare tra +2°C e +8°C. Non congelare!

Tenere il medicinale fuori dalla portata dei bambini. Leggere attentamente l'istruzione interna.

Medicinale soggetto a prescrizione medica AIC n.

Prep. n.: Scade il:

Titolare AIC: Hoechst AG, Frankfurt am Main, Germania

Etichetta interna.

Insuman Comb 15
100 U.I. / ml in cartucce

Principio attivo: Insulina umana (DNA ricombinante)

3 ml sospensione

Sospensione iniettabile per somministrazione s.c. o i.m.

Miscelare bene prima dell'uso!

Conservare tra +2°C e +8°C. Non congelare!

Prep. n.: Scade il:

Etichetta esterna

Insuman Comb 15
100 U.I / ml in cartucce

Principio attivo: Insulina umana (DNA ricombinante)

5 cartucce da 3 ml sospensione

Insulina con esordio di attività graduale e lunga durata d'azione

1 ml contiene:
100 U.I. insulina umana (3,5 mg/ml), 0,270 mg protamina solfato, 1,5 mg m-cresolo, 0,6 mg fenolo, zinco clorido, sodio diidrogeno fosfato biidrato, glicerolo, sodio idrossido, acido cloridrico, per l'aggiustamento del pH, acqua per preparazioni iniettabili.

Sospensione per somministrazione s.c. o i.m., realizzata per l'utilizzo congiunto con ®OptiPen.

Prima di ogni prelevamento l'insulina deve essere ben miscelata, preferibilmente capovolgendo lentamente la cartuccia o il sistema pronto all'uso.

Conservare tra +2°C e +8°C. Non congelare!

Tenere il medicinale fuori dalla portata dei bambini. Leggere attentamente l'istruzione interna.

Medicinale soggetto a prescrizione medica AIC n.

Prep. n.: Scade il:

Titolare AIC: Hoechst AG, Frankfurt am Main, Germania

Etichetta interna.

Insuman Comb 15
100 U.I. / ml in cartucce

Principio attivo: Insulina umana (DNA ricombinante)

3 ml sospensione

Sospensione iniettabile per somministrazione s.c. o i.m.

Miscelare bene prima dell'uso!

Conservare tra +2°C e +8°C. Non congelare!

Prep. n.: Scade il:

Etichetta esterna

Insuman Comb 15
40 U.I. / ml in fiale

Principio attivo: Insulina umana (DNA ricombinante)

1 fiala da 10 ml sospensione

Insulina con esordio di attività graduale e lunga durata d'azione

1 ml contiene:
40 U.I. insulina umana (3,5 mg/ml), 0,108 mg protamina solfato, 1,5 mg m-cresolo, 0,6 mg fenolo, zinco clorido, sodio diidrogeno fosfato biidrato, glicerolo, sodio idrossido, acido cloridrico, per l'aggiustamento del pH, acqua per preparazioni iniettabili.

Sospensione per somministrazione s.c. o i.m

Prima di ogni prelevamento l'insulina deve essere ben miscelata ruotando lentamente la fiala fra le mani.

Conservaretra +2°C e +8°C. Non congelare!

Tenere il medicinale fuori dalla portata dei bambini. Leggere attentamente l'istruzione interna.

Medicinale soggetto a prescrizione medica AIC n.

Prep. n.: Scade il:

Titolare AIC: Hoechst AG, Frankfurt am Main, Germania

Etichetta esterna

Insuman Comb 15
40 U.I. / ml in fiale

Principio attivo. Insulina umana (DNA ricombinante)

5 fiale da 10 ml sospensione

Insulina con esordio di attività graduale e lunga durata d'azione

1 ml contiene:
40 U.I.insulina umana (3,5 mg/ml), 0,108 mg protamina solfato, 1,5 mg m-cresolo, 0.6 mg fenolo, zinco cloride, sodio diidrogeno fosfato biidrato, glicerolo, sodio idrossido, acido cloridrico, per l'aggiustamento del pH, acqua per preparazioni iniettabili.

Sospensione per somministrazione s.c. o i.m.

Prima di ogni prelevamento l'insulina deve essere ben miscelata ruotando lentamente la fiala fra le mani.

Conservare tra +2°C e +8°C. Non congelare!

Tenere il medicinale fuori dalla portata dei bambini. Leggere attentamente l'istruzione interna.

Medicinale soggetto a prescrizione medica AIC n.

Prep. n.: Scade il:

Titolare AIC: Hoechst AG, Frankfurt am Main, Germania

Etichetta interna.

Insuman Comb 15
40 U.I. / ml in fiale

Principio attivo: Insulina umana (DNA ricombinante)

10 ml sospensione

Sospensione iniettabile per somministrazione s.c. o i.m.

Miscelare bene prima dell'uso!

Conservare tra +2°C e +8°C. Non congelare!

Prep. n.: Scade il:

Etichetta esterna

Insuman Comb 25
100 U.I. / ml in fiale

Principio attivo: Insulina umana (DNA ricombinante).

1 fiala da 5 ml sospensione

Insulina con esordio di attività graduale e lunga durata d'azione.

1 ml contiene:
100 U.I. insulina umana (3,5 mg/ml), 0,238 mg protamina solfato, 1,5 mg m-cresolo, 0,6 mg fenolo, zinco clorido, sodio diidrogeno fosfato biidrato, glicerolo, sodio idrossido, acido cloridrico, per l'aggiustamento del pH, acqua per preparazioni iniettabili.

Sospensione per somministrazione s.c. o i.m.

Prima di ogni prelevamento l'insulina deve essere ben miscelata ruotando lentamente la fiala fra le mani.

Conservare tra +2°C e +8°C. Non congelare!

Tenere il medicinale fuori dalla portata dei bambini. Leggere attentamente l'istruzione interna.

Medicinale soggetto a prescrizione medica AIC n.

Prep. n.: Scade il:

Titolare AIC: Hoechst AG, Frankfurt am Main, Germania

Etichetta esterna

Insuman Comb 25
100 U.I. / ml in fiale

Principio attivo: Insulina umana (DNA ricombinante)

5 fiale da 5 ml sospensione

Insulina con esordio di attività graduale e lunga durata d'azione

1 ml contiene:
100 U.I. insulina umana (3,5 mg/ml), 0,238 mg protamina solfato, 1,5 mg m-cresolo, 0,6 mg fenolo, zinco clorido, sodio diidrogeno fosfato biidrato, glicerolo, sodio idrossido, acido cloridrico, per l'aggiustamento del pH, acqua per preparazioni iniettabili.

Sospensione per somministrazione s.c. o i.m.

Prima di ogni prelevamento l'insulina deve essere ben miscelata ruotando lentamente la fiala fra le mani.

Conservare tra +2°C e +8°C. Non congelare!

Tenere il medicinale fuori dalla portata dei bambini. Leggere attentamente l'istruzione interna.

Medicinale soggetto a prescrizione medica AIC n.

Prep. n.: Scade il:

Titolare AIC: Hoechst AG, Frankfurt am Main, Germania

Etichetta interna.

Insuman Comb 25
100 U.I. / ml in fiale

Principio attivo: Insulina umana (DNA ricombinante)

5 ml sospensione

Sospensione iniettabile per somministrazione s.c. o i.m.

Miscelare bene prima dell'uso!

Conservare tra +2°C e +8°C. Non congelare!

Prep. n.: Scade il:

Etichetta esterna

Insuman Comb 25
100 U.I. / ml in cartucce

Principio attivo: Insulina umana (DNA ricombinante)

5 cartucce da 3 ml sospensione

Insulina con esordio di attività graduale e lunga durata d'azione

1 ml contiene:
100 U.I. insulina umana (3,5 mg/ml), 0,238 mg protamina solfato, 1,5 mg m-cresolo, 0,6 mg fenolo, zinco clorido, sodio diidrogeno fosfato biidrato, glicerolo, sodio idrossido, acido cloridrico, per l'aggiustamento del pH, acqua per preparazioni iniettabili.

Sospensione per somministrazione s.c. o i.m., realizzata per l'utilizzo congiunto con ®OptiPen.

Prima di ogni prelevamento l'insulina deve essere ben miscelata, preferibilmente capovolgendo lentamente la cartuccia o il sistema pronto all'uso.

Conservare tra +2°C e +8°C. Non congelare!

Tenere il medicinale fuori dalla portata dei bambini. Leggere attentamente l'istruzione interna.

Medicinale soggetto a prescrizione medica AIC n.

Prep. n.: Scade il:

Titolare AIC: Hoechst AG, Frankfurt am Main, Germania

Etichetta interna.

Insuman Comb 25
100 U.I. / ml in cartucce

Principio attivo: Insulina umana (DNA ricombinante)

3 ml sospensione

Sospensione iniettabile per somministrazione s.c. o i.m.

Miscelare bene prima dell'uso!

Conservare tra +2°C e +8°C. Non congelare!

Prep. n.: Scade il:

Etichetta esterna·

Insuman Comb 25
40 U.I. / ml in fiale

Principio attivo: Insulina umana (DNA ricombinante)

1 fiala da 10 ml sospensione

Insulina con esordio di attività graduale e lunga durata d'azione

1 ml contiene:
40 U.I. insulina umana (3,5 mg/ml), 0.095 mg protamina solfato, 1,5 mg m-cresolo, 0,6 mg fenolo, zinco clorido, sodio diidrogeno fosfato biidrato, glicerolo, sodio idrossido, acido cloridrico, per l'aggiustamento del pH, acqua per preparazioni iniettabili.

Sospensione per somministrazione s.c. o i.m.

Prima di ogni prelevamento l'insulina deve essere ben miscelata ruotando lentamente la fiala fra le mani.

Conservare tra +2°C e +8°C. Non congelare!

Tenere il medicinale fuori dalla portata dei bambini. Leggere attentamente l'istruzione interna.

Medicinale soggetto a prescrizione medica AIC n.

Prep. n.: Scade il:

Titolare AIC: Hoechst AG, Frankfurt am Main, Germania

Etichetta esterna

Insuman Comb 25
40 U.I. / ml in fiale

Principio attivo: Insulina umana (DNA ricombinante)

5 fiale da 10 ml sospensione

Insulina con esordio di attività graduale e lunga durata d'azione

1 ml contiene:
40 U.I. insulina umana (3,5 mg/ml), 0.095 mg protamina solfato, 1,5 mg m-cresolo, 0,6 mg fenolo, zinco clorido, sodio diidrogeno fosfato biidrato, glicerolo, sodio idrossido, acido cloridrico, per l'aggiustamento del pH, acqua per preparazioni iniettabili.

Sospensione per somministrazione s.c. o i.m.

Prima di ogni prelevamento l'insulina deve essere ben miscelata ruotando lentamente la fiala fra le mani.

Conservare tra +2°C e +8°C. Non congelare!

Tenere il medicinale fuori dalla portata dei bambini. Leggere attentamente l'istruzione interna.

Medicinale soggetto a prescrizione medica AIC n.

Prep. n.: Scade il:

Titolare AIC: Hoechst AG, Frankfurt am Main, Germania

Etichetta interna.

Insuman Comb 25
40 U.I. / ml in fiale

Principio attivo: Insulina umana (DNA ricombinante)

10 ml sospensione

Sospensione iniettabile per somministrazione s.c. o i.m.

Miscelare bene prima dell'uso!

Conservare tra +2°C e +8°C. Non congelare!

Prep. n.: Scade il:

Etichetta esterna

Insuman Comb 50
100 U.I. / ml in fiale

Principio attivo: Insulina umana (DNA ricombinante)

1 fiala da 5 ml sospensione

Insulina con esordio di attività rapida e con una durata d'azione moderatamente lunga

1 ml contiene:
100 U.I. insulina umana (3,5 mg/ml), 0.159 mg protamina solfato, 1,5 mg m-cresolo, 0,6 mg fenolo, zinco clorido, sodio diidrogeno fosfato biidrato, glicerolo, sodio idrossido, acido cloridrico, per l'aggiustamento del pH, acqua per preparazioni iniettabili.

Sospensione per somministrazione s.c. o i.m.

Prima di ogni prelevamento l'insulina deve essere ben miscelata ruotando lentamente la fiala fra le mani.

Conservare tra +2°C e +8°C. Non congelare!

Tenere il medicinale fuori dalla portata dei bambini. Leggere attentamente l'istruzione interna.

Medicinale soggetto a prescrizione medica AIC n.

Prep. n.: Scade il:

Titolare AIC: Hoechst AG, Frankfurt am Main, Germania

Etichetta esterna

Insuman Comb 50
100 U.I. / ml in fiale

Principio attivo: Insulina umana (DNA ricombinante)

5 fiale da 5 ml sospensione

Insulina con esordio di attività rapida e con una durata d'azione moderatamente lunga

1 ml contiene:
100 U.I. insulina umana (3,5 mg/ml), 0.159 mg protamina solfato, 1,5 mg m-cresolo, 0,6 mg fenolo, zinco cloride, sodio diidrogeno fosfato biidrato, glicerolo, sodio idrossido, acido cloridrico, per l'aggiustamento del pH, acqua per preparazioni iniettabili.

Sospensione per somministrazione s.c. o i.m.

Prima di ogni prelevamento l'insulina deve essere ben miscelata ruotando lentamente la fiala fra le mani.

Conservare tra +2°C e +8°C. Non congelare!

Tenere il medicinale fuori dalla portata dei bambini. Leggere attentamente l'istruzione interna.

Medicinale soggetto a prescrizione medica AIC n.

Prep. n.: Scade il:

Titolare AIC: Hoechst AG, Frankfurt am Main, Germania

Etichetta interna.

Insuman Comb 50
100 U.I. / ml in fiale

Principio attivo: Insulina umana (DNA ricombinante)

5 ml sospensione

Sospensione iniettabile per somministrazione s.c. o i.m.

Miscelare bene prima dell'uso!

Conservare tra +2°C e +8°C. Non congelare!

Prep. n.: Scade il:

Etichetta esterna

Insuman Comb 50
100 U.I. / ml in cartucce

Principio attivo: Insulina umana (DNA ricombinante)

5 cartucce da 3 ml sospensione

Insulina con esordio di attività rapida e con una durata d'azione moderatamente lunga

1 ml contiene:
100 U.I. insulina umana (3,5 mg/ml), 0,159 mg protamina solfato, 1,5 mg m-cresolo, 0,6 mg fenolo, zinco clorido, sodio diidrogeno fosfato biidrato, glicerolo, sodio idrossido, acido cloridrico, per l'aggiustamento del pH, acqua per preparazioni iniettabili.

Sospensione per somministrazione s.c. o i.m., realizzata per l'utilizzo congiunto con ®OptiPen.

Prima di ogni prelevamento l'insulina deve essere ben miscelata, preferibilmente capovolgendo lentamente la cartuccia o il sistema pronto all'uso.

Conservare tra +2°C e +8°C. Non congelare!

Tenere il medicinale fuori dalla portata dei bambini. Leggere attentamente l'istruzione interna.

Medicinale soggetto a prescrizione medica AIC n.

Frep. n.: Scade il:

Titolare AIC: Hoechst AG, Frankfurt am Main, Germania

Etichetta interna.

Insuman Comb 50
100 U.I. / ml in cartucce

Principio attivo: Insulina umana (DNA ricombinante)

3 ml sospensione

Sospensione iniettabile per somministrazione s.c. o i.m.

Miscelare bene prima dell'uso!

Conservare tra +2°C e +8°C. Non congelare!

Prep. n.: Scade il:

Etichetta esterna

Insuman Comb 50
40 U.I. / ml in fiale

Principio attivo: Insulina umana (DNA ricombinante)

1 fiala da 10 ml sospensione

Insulina con esordio di attività rapida e con una durata d'azione moderatamente lunga.

1 ml contiene:
40 U.I. insulina umana (3,5 mg/ml), 0,064 mg protamina solfato, 1,5 mg m-cresolo, 0,6 mg fenolo, zinco cloride, sodio diidrogeno fosfato biidrato, glicerolo, sodio idrossido, acido cloridrico, per l'aggiustamento del pH, acqua per preparazioni iniettabili.

Sospensione per somministrazione s.c. o i.m.

Prima di ogni prelevamento l'insulina deve essere ben miscelata ruotando lentamente la fiala fra le mani.

Conservare tra +2°C e +8°C. Non congelare!

Tenere il medicinale fuori dalla portata dei bambini. Leggere attentamente l'istruzione interna.

Medicinale soggetto a prescrizione medica AIC n.

Prep. n.: Scade il:

Titolare AIC: Hoechst AG, Frankfurt am Main, Germania

Etichetta esterna

Insuman Comb 50
40 U.I. / ml in fiale

Principio attivo: Insulina umana (DNA ricombinante)

5 fiale da 10 ml sospensione

Insulina con esordio di attività rapida e con una durata d'azione moderatamente lunga

1 ml contiene:
40 U I. insulina umana (3,5 mg/ml), 0,064 mg protamina solfato, 1,5 mg m-cresolo, 0,6 mg fenolo, zinco clorido, sodio diidrogeno fosfato biidrato, glicerolo, sodio idrossido, acido cloridrico, per l'aggiustamento del pH, acqua per preparazioni iniettabili.

Sospensione per somministrazione s.c. o i.m.

Prima di ogni prelevamento l'insulina deve essere ben miscelata ruotando lentamente la fiala fra le mani.

Conservare tra +2°C e +8°C. Non congelare!

Tenere il medicinale fuori dalla portata dei bambini. Leggere attentamente l'istruzione interna.

Medicinale soggetto a prescrizione medica AIC n.

Prep. n.: Scade il:

Titolare AIC: Hoechst AG, Frankfurt am Main, Germania

Etichetta interna.

Insuman Comb 50
40 U.I. / ml in fiale

Principio attivo: Insulina umana (DNA ricombinante)

10 ml sospensione

Sospensione iniettabile per somministrazione s.c. o i.m.

Miscelare bene prima dell'uso.

Conservare tra +2°C e +8°C. Non congelare!

Prep. n.: Scade il:

Etichetta esterna

Insuman Infusat
100 U.I. / ml in fiale, per uso in pompe

Principio attivo: Insulina umana (DNA ricombinante)

3 fiale da 10 ml soluzione

Soluzione da utilizzare in pompe per insulina adatte per insuline da 100 U.I. / ml

1 ml contiene:
100 U.I. insulina umana (3,5 mg/ml), 2,7 mg fenolo, zinco clorido, trometamolo, glicerolo, 0,01 mg poloxamer 171, acido cloridrico, per l'aggiustamento del pH, acqua per preparazioni iniettabili.

Soluzione per somministrazione s.c. o i.m

La soluzione deve essere sempre limpida ed incolore.

Conservare tra +2°C e +8°C. Non congelare!

Tenere il medicinale fuori dalla portata dei bambini. Leggere attentamente l'istruzione interna.

Medicinale soggetto a prescrizione medica AIC n.

Prep. n.: Scade il:

Titolare AIC: Hoechst AG, Frankfurt am Main, Germania

Etichetta interna.

Insuman Infusat
100 U.I. / ml in fiale, per uso in pompe

Principio attivo: Insulina umana (DNA ricombinante)

10 ml soluzione

Soluzione da utilizzare in pompe per insulina adatte per insuline da 100 U.I. / ml

Soluzione per somministrazione s.c. o i.m

Utilizzare solo soluzioni limpide ed incolori.

Conservare tra +2°C e +8°C. Non congelare!

Prep. n.. Scade il:

Etichetta esterna

Insuman Infusat
100 U.I. / ml in cartucce, per uso in pompe

Principio attivo: Insulina umana (DNA ricombinante)

5 cartuccie 3,15 ml soluzione

Soluzione da utilizzare in pompe per insulina adatte per insuline da 100 U.I. / ml

1 ml contiene:
100 U.I. insulina umana (3,5 mg/ml), 2,7 mg fenolo, zinco clorido, trometamolo, glicerolo, 0,01 mg poloxamer 171, acido cloridrico, per l'aggiustamento del pH, acqua per preparazioni iniettabili.

Sospensione per somministrazione s.c. o i.m., realizzata per l'utilizzo congiunto con ®OptiPen.

La soluzione deve essere sempre limpida ed incolore.

Conservare tra +2°C e +8°C. Non congelare!

Tenere il medicinale fuori dalla portata dei bambini. Leggere attentamente l'istruzione interna.

Medicinale soggetto a prescrizione medica AIC n.

Prep. n.: Scade il:

Titolare AIC: Hoechst AG, Frankfurt am Main, Germania

Etichetta interna.

Insuman Infusat
100 U.I. / ml in cartucce, per uso in pompe

Principio attivo: Insulina umana (DNA ricombinante)

3,15 ml soluzione

Soluzione da utilizzare in pompe per insulina adatte per insuline da 100 U.I. / ml

Soluzione per somministrazione s.c. o i.m

Utilizzare solo soluzioni limpide ed incolori.

Conservare tra +2°C e +8°C. Non congelare!

Prep. n.: Scade il:

B. FOGLIETTO ILLUSTRATIVO

Questo foglietto illustrativo contiene informazioni importanti su questo farmaco. Il suo testo viene aggiornato continuamente. Si prega di leggere attentamente. In caso di dubbi od ulteriori informazioni, consultare il proprio medico o il proprio farmacista.

1. NOME DEL PRODOTTO

Insuman Rapid 100 U.I./ml in fiale
Insulina umana

2. PRINCIPI ATTIVI ED ECCIPIENTI

Principio attivo: Insulina (100 Unità Internazionali [U.I.] per millilitro [ml]).
Eccipienti (altri ingredienti): M-cresolo, sodio diidrogeno fosfato biidrato, glicerolo, sodio idrossido , acido cloridrico per l'aggiustamento del pH ed acqua per preparazioni iniettabili.
L'insulina contenuta in Insuman Rapid viene fabbricata attraverso la tecnologia del DNA ricombinante ed è identica all'insulina che si trova nel nostro organismo ("insulina umana").
Insuman Rapid è una preparazione di insulina con esordio di attività rapido e breve durata d'azione.

3. FORMA FARMACEUTICA E PRESENTAZIONI

Insuman Rapid è una soluzione per iniezione sottocutanea o, in casi eccezionali, intramuscolare.
Ogni fiala contiene 5 ml, equivalenti a 500 U.I. di insulina. Sono disponibili confezioni da 1 e da 5 fiale.

4. CATEGORIA FARMACOTERAPEUTICA
(Che cosa è Insuman Rapid?)

Insuman Rapid viene usato nel trattamento del diabete mellito (una condizione patologica in cui l'organismo non produce abbastanza insulina per controllare i livelli di zucchero nel sangue).

5. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO E PRODUTTORE

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio del prodotto e il produttore è Hoechst AG, D-65926 Frankfurt am Main, Germania.

6. INDICAZIONE TERAPEUTICA
(Per cosa viene impiegato Insuman Rapid?)

Insuman Rapid viene impiegato nel trattamento del diabete mellito ("diabete").

7. CONTROINDICAZIONI
(Quando e come non deve essere usato Insuman Rapid)

Non iniettatevi la vostra insulina quando sospettate o siete sicuri di avere una ipoglicemia (ipo=bassi livelli di zucchero nel sangue). Inoltre non iniettatevi insulina se avete il sospetto o la certezza di una incipiente ipoglicemia. Testate il vostro glucosio ematico per confermare la ipoglicemia.

- Normalmente non si deve usare o continuare ad usare Insuman Rapid se si è allergici all'insulina o a uno degli eccipienti (vedi Sezione 2). Tuttavia, occorre evitare di interrompere bruscamente il trattamento, in quanto tale sospensione potrebbe condurre ad una grave iperglicemia (livelli molto alti di zucchero nel sangue) ed a uno stato di chetoacidosi (accumulo di acido nel sangue in quanto l'organismo sta metabolizzando i grassi anzichè lo zucchero). Al contrario, occorre consultare immediatamente un medico che stabilirà la vera natura dell'allergia e potrà consigliarvi su quanto occorre che sia fatto.

- In caso di stenosi dei vasi cerebrali o delle coronarie, od in caso di malattie oculari (la cosiddetta retinopatia proliferativa) il vostro medico potrebbe consigliarvi di evitare di tenere uno stretto controllo glicemico. Ciò è per ridurre il rischio di ipoglicemia che potrebbe influire sul vostro cuore, sul vostro cervello e sui vostri occhi.

- Non bisogna usare Insuman Rapid in pompe per insulina; per l'uso con tali apparecchi sono disponibili preparazioni speciali di insulina. Inoltre non utilizzare in pompe peristaltiche con tubi in silicone.

8. SPECIALI AVVERTENZE E PRECAUZIONI

8.1 Generalità

- Attenersi scrupolosamente alle istruzioni che il vostro medico vi ha fornito per il dosaggio dell'insulina, i controlli da eseguire (sul sangue e sulle urine), la dieta e l'attività fisica (lavoro fisico ed esercizio).

  Nel caso di un cambiamento della dieta, dell'attività fisica o della routine quotidiana (ad esempio, in caso di vacanze o di malattia) potrebbe essere necessario un cambiamento nel trattamento e nei controlli da eseguire. In questi casi, consultare il medico. Il medico deve essere immediatamente interpellato se si notano difficolta nel raggiungere un buon controllo della glicemia.

- Quando si inizia il trattamento con Insuman Rapid, occorre essere informati sui possibili rischi che diabete e trattamento con insulina comportano. Di questi i più importanti sono:
  - iperglicemia grave e chetoacidosi. Ciò può accadere, ad esempio, quando non si è assunta del tutto insulina oppure se ne è assunta una dose non sufficiente (vedi Sezione 8.2).
  - ipoglicemia. Ciò può accadere, ad esempio, quando si inietta una dose troppo elevata di insulina (vedi Sezione 8.3).

  Il paziente deve essere sempre pronto a rilevare i sintomi che caratterizzano tali condizioni (vedere Sezioni 8.2 e 8.3). Entrambe le situazioni possono risultare pericolose per la vita qualora non siano trattate in modo appropriato o con ritardo. Per questo è necessario sapere come comportarsi se si pensa o si è certi di essere in una delle situazioni precedentemente indicate. In ogni caso si deve contattare il proprio medico.

- Il paziente deve informare i familiari e i colleghi di lavoro della sua condizione di diabetico. Per qualsiasi emergenza dovrebbe portare con sè una carta di identificazione che lo qualifichi come diabetico o informazioni similari.

8.2 Cause e sintomi di iperglicemia

- L'iperglicemia, accompagnata da acidosi, può presentarsi, nei casi in cui:
  - non sia stata iniettata insulina o si sia somministrata una quantità insufficiente od ancora quando questa sia meno efficace (ad esempio, per difettosa conservazione).
  - l'esercizio fisico sia ridotto, oppure si sia in presenza di stress emotivi o fisici, dovuti a trauma, intervento chirurgico, infezione febbrile o altra patologia.
  - si stiano assumendo o siano stati assunti altri farmaci (vedere Sezione 9).

- I segni e i sintomi di uno squilibrio metabolico iperglicemico comprendono sete, aumento della diuresi, presenza di glucosio o corpi chetonici nelle urine, astenia, disidratazione cutanea, arrossamento del viso, perdita dell'appetito, un abbassamento della pressione sanguigna e tachicardia. Una situazione di chetoacidosi può essere presente se si ha dolore addominale, una respirazione profonda e rapida, sonnolenza o perdita di coscienza.

- In alcuni pazienti come quelli in gravi condizioni, ai quali sia stata bruscamente interrotta la terapia con insulina, possono sviluppare iperglicemia in poche ore.

- Occorre controllare la glicemia e l'eventuale presenza di corpi chetonici nelle urine il più presto possibile qualora intervengano sintomi di iperglicemia o chetoacidosi.

- Non appena *si creda di essere in tali situazioni occorre contattare il proprio medico.* Un'ipèrglicemia grave od una chetoacidosi dovranno sempre essere trattate da un medico generalmente in ambiente ospedaliero.

8.3 Cause e sintomi di ipoglicemia

- L'ipoglicemia può svilupparsi nel caso in cui, per esempio,
  - le dosi di insulina risultino troppo alte rispetto alla reale necessita.
  - dopo una somministrazione, non sia stato consumato il pasto o non si sia mangiato a sufficienza o il cibo contenga una quantità di carboidrati (zucchero o sostanze simili allo zucchero) inferiore a quella normalmente assunta o se, a causa di vomito o diarrea, si perdano carboidrati.
  - si assuma alcool, particolarmente nel caso di piccoli pasti o di digiuno.
  - ci si sottoponga a un esercizio fisico non abituale, aumentato o prolungato.
  - sia intercorso un ricovero per un intervento chirurgico, per una malattia febbrile o per altre patologie od ancora si sia sottoposti ad altri tipi di stress.
  - si stia assumendo o si siano assunti altri farmaci (vedere Sezione 9).

  L'ipoglicemia può inoltre essere legata ad una variazione della funzionalità renale, ad una diminuzione della funzionalità epatica o ad altre patologie, come l'ipotiroidismo. Il rischio di ipoglicemia aumenta quando, ad esempio,
  - si sia all'inizio del trattamento o si stia passando ad un diverso tipo di insulina.
  - si sia ricevuto un trattamento "intensivo" di insulina e quindi i livelli di zucchero nel sangue siano pressoche normali, o si presentino marcate fluttuazioni dei livelli di glucosio ematico.
  - si sia variata l'area di iniezione.

- Un certo tipo di sintomi indica che l'ipoglicemia si sta sviluppando o è già presente. Alcuni di questi indicano un mancato apporto di zucchero a livello cerebrale, altri indicano la reazione dell'organismo ad un abbassamento dello zucchero nel sangue. Occorre saper riconoscere tutti questi sintomi.

  I sintomi che indicano una riduzione di zucchero a livello cerebrale comprendono emicrania, fame insaziabile, nausea, vomito, apatia, sonnolenza, disturbi del sonno, inquietudine, aggressività, difficoltà di concentrazione, riduzione della capacità di reazione, umore depresso, confusione, difficoltà di parola (talvolta afasia), disordini della vista, tremore, paresi, disturbi sensoriali (parestesia), sensazione di formicolio e di intorpidimento della bocca, vertigini, perdita dell'autocontrollo, incapacità di provvedere a sè stessi, convulsioni, perdita della conoscenza. Un'iperglicemia grave può determinare un danno cerebrale permanente in modo particolare in quei pazienti che già soffrono di disturbi circolatori cerebrali. Tuttavia molti pazienti con diabete ben controllato possono manifestare lievi episodi ipoglicemici senza sperimentare alcun grave sintomo neurologico da ipoglicemia.

  I sintomi che caratterizzano la reazione del corpo ad un abbassamento di glucosio ematico comprendono sudorazione, cute umida, ansia, tachicardia, ipertensione, palpitazioni e battito cardiaco irregolare. Se si soffre di stenosi delle coronarie questa alterazione può causare dolore al torace (angina pectoris) ed in casi eccezionali un attacco cardiaco.

Spesso i sintomi che caratterizzano la reazione del corpo ad una diminuzione della glicemia si manifestano prima di quelli che si evidenziano in seguito ad una diminuzione della glicemia nel cervello. Spesso questi sintomi precedono quelli neurologici, e più essi sono marcati e maggiore è la diminuzione di glucosio a livello ematico.

- I primi sintomi caratteristici di uno stato di ipoglicemia ("sintomi di allarme") possono variare, essere meno evidenti o addirittura assenti:
  - se si è anziani.
  - dopo un precedente episodio ipoglicemico (ad esempio il giorno prima) o quando l'ipoglicemia si sviluppa gradualmente.
  - quando i livelli di glicemia sono quasi normali o decisamente migliorati (ad esempio dopo un cambiamento dalla insulina animale ad insulina umana).
  - in pazienti con una lunga storia di diabete o nel caso di pazienti affetti da alcune malattie neuropatiche (neuropatia autonomica) causate dal diabete.
  - in pazienti che ricevono contemporaneamente certi altri trattamenti farmacologici (vedere il Sezione 9).

- Se i sintomi di allarme caratteristici si presentano variati, di debole intensità o del tutto assenti, si può sviluppare una grave ipoglicemia (con perdita della coscienza) senza riconoscerla per tempo e chiaramente come in precedenza. Pertanto potreste non avere l'opportunità di intervenire sull'ipoglicemia. Tentate pertanto di avere una buona conoscenza dei vostri sintomi spia dell'ipoglicemia. Controlli glicemici più frequenti possono essere d'aiuto nell'identificare lievi episodi ipoglicemici che potrebbero altrimenti passare inosservati. Occorre, inoltre, evitare tutte quelle situazioni, quali ad esempio la guida dell'automobile, che possono essere rischiose, per voi e per gli altri, a causa dello stato ipoglicemico, fino a quando non si sia presa confidenza nel riconoscere i sintomi spia.

8.4 Cosa è importante fare in uno stato ipoglicemico?

1. Insulina non deve essere somministrata. Assumere immediatamente 10 - 20 g di zucchero, ad esempio glucosio, cubetti di zucchero o una bevanda contenente dolcificanti zuccherini. Attenzione: i dolcificanti artificiali e i generi alimentari contenenti dolcificanti artificiali anziche zucchero (ad esempio bevande dietetiche) non sono di aiuto negli stati ipoglicemici.
2. Inoltre, consumare del cibo che possa causare un rilascio di zucchero nel sangue per un lungo periodo di tempo (ad esempio il pane). Occorre assicurarsi di aver discusso di tutto ciò precedentemente con il proprio medico.
3. Se l'ipoglicemia si ripresenta, assumere nuovamente 10 - 20 g di zucchero.
4. Occorre parlare con il proprio medico appena ci si accorge dell'impossibilità di controllare l'ipoglicemia, o nel caso in cui questa si ripresenti.

Portare con sè sempre almeno 20 g di zucchero.
Se non si è in grado di deglutire o se si perde conoscenza, occorre intervenire con un'iniezione di glucosio o di glucagone (un farmaco che inibisce l'azione dell'insulina). Queste iniezioni sono giustificate anche se non è certo che si sia sviluppata ipoglicemia.

E' opportuno, se possible, controllare la glicemia immediatamente dopo avere assunto dello zucchero per avere conferma se si aveva in corso un episodio ipoglicemico.

8.5 Malattie e lesioni

Se si è malati o si hanno gravi lesioni vi è un rischio di iperglicemia e chetoacidosi, e di ipoglicemia se non ci si alimenta a sufficienza. In tal caso il controllo del diabete può richiedere molta esperienza e nella maggior parte dei casi è necessario l'intervento del medico. E' necessario quindi contattare il proprio medico rapidamente ed inoltre non sospendere il trattamento con l'insulina nonche l'assunzione di carboidrati. E' anche necessario tenere informate le persone che vi circondano del Vostro bisogno di insulina.

8.6 Viaggi

Prima di iniziare un viaggio occorre chiarire con il proprio medico tutte le necessità legate alla terapia diabetica. Queste comprendono: approvvigionamento di insulina nel paese di destinazione. sufficienti riserve di insulina e siringhe, corretta conservazione dell'insulina durante il viaggio. intervallo dei pasti e della somministrazione di insulina. cambiamento del fuso orario secondo le zone geografiche interessate, rischi possibili di contrarre nuove malattie nei paesi visitati.

9. INTERAZIONI
(Insulina ed altri farmaci, insulina ed alcol)

- Alcuni farmaci possono determinare una caduta dei valori di glucosio ematico (rischio di ipoglicemia), altri determinarne un aumento ed altri ancora variare la sua concentrazione in entrambi i sensi. In ogni caso è necessaria una ottimizzazione del dosaggio di insulina. Inoltre, se si sospende un farmaco che tende ad abbassare i valori glicemici, occorre ricordarsi che tali valori tenderanno a risalire; se viceversa si sospende un farmaco che tende ad aumentarli, questi scenderanno, con il rischio di una ipoglicemia.

- E' necessario informare il medico su tutti i farmaci assunti, anche quelli che non richiedono alcuna prescrizione. Chiedere al medico se e come tali farmaci agiscano sulla glicemia e se occorre prendere delle contromisure.

- Vengono di seguito riportati degli esempi di farmaci che interferiscono sulla glicemia o sul riconoscimento dei sintomi spia dell'ipoglicemia:

  I livelli glicemici possono abbassarsi se si assumono altri farmaci per il diabete: ACE inibitori; acido acetilsalicilico e altri salicilati come l'acido para-amminosalicilico (specialmente ad alte dosaggi); amfetamine; steroidi anabolizzanti ed ormoni sessuali maschili; cibenzolina; ciclofosfamide; disopiramide; fenfluramina; fibrati; fluoxetina: guanetidina; ifosfamide; MAO inibitori; pentossifillina; perexilina; fenossibenzamina; fentolamina; propoxifene; somatostatina e analoghi della somatostatina; antibiotici sulfamidici; tetracicline; tritoqualina; trofosfamide.

  I livelli glicemici possono aumentare se si assumono farmaci quali ACTH (corticotropina); barbiturici; corticosteroidi ("cortisone"); danazolo; diazossido; diuretici; doxazosina; epinefrina, salbutamolo, terbutamina ed altri agenti simpatico-mimetici; acido nicotinico (ad alte dosi); estrogeni e progesterone (ad esempio la pillola anticoncezionale); eparina; fenotiazina, fentoina; glucagone; isoniazide; lassativi (dopo uso prolungato); ormoni tiroidei; prazosin; somatotropina.

  I vostri livelli ematici di glucosio possono ridursi o aumentare se assumete clonidina, reserpina e sali di litio. La pentamidina può causare ipoglicemia, a volte seguita da iperglicemia.

  I beta-bloccanti possono aumentare la glicemia. Inoltre se si è ipoglicemici tale situazione può peggiorare poiche i beta-bloccanti riducono le difese naturali che contrastano tale situazione. Oltre ai beta-bloccanti. altri farmaci simpaticolitici (ad esempio clonidina. guanitidina e reserpina) possono ridurre od annullare i segni di allarme di una reazione ipoglicemica.

  L'alcool può causare un aumento della glicemia nel sangue. Inoltre una grande quantità di alcool potrebbe aumentare la possibilità che tale evento si verifichi e determinare la sua intensità. Deve essere tenuto in considerazione il contenuto di zucchero in una bevanda alcolica.

10. GRAVIDANZA ED ALLATTAMENTO

- Occorre informare il proprio medico se si pensa di iniziare una gravidanza o se si è già in gravidanza. Le quantità di insulina richieste variano durante la gravidanza e dopo il parto, e sia stati di iperglicemia, sia di ipoglicemia possono danneggiare il bambino. Pertanto, la vostra glicemia deve essere attentamente controllata particolarmente in questo periodo. Tuttavia non si ha esperienza con l'uso di Insuman Rapid in gravidanza.

- Durante l'allattamento potrebbero essere richiesti aggiustamenti del vostro dosaggio insulinico e della vostra dieta.

11. GUIDA DELL'AUTO ED USO DELLE MACCHINE

La capacità di concentrarsi e reagire può mutare a causa di ipoglicemia o iperglicemia e chetoacidosi (vedere Sezioni 8.2 e 8.3). Si possono riscontrare problemi anche per la diminuzione della vista (vedere Sezione 13). Occorre pertanto prestare particolare attenzione in tutte le situazioni che possono esporvi ad un rischio (ad esempio, nella guida di un'auto o nel lavoro con delle macchine).

12. ISTRUZIONI PER L'USO

12.1 Posologia e modo di somministrazione
(Quale, quando e come somministrare una dose di Insuman Rapid?)

- Il trattamento deve essere iniziato e controllato da un medico. Stabilito lo stile di vita ed eseguiti i tests glicemici, il medico determinera il tipo di insulina più appropriato, il dosaggio giornaliero necessario, e l'intervallo delle iniezioni.

- La dose di insulina dipende dai valori di glicemia e da come siano pianificati attività fisica e pasti.
  Normalmente Insuman Rapid viene iniettata sotto cute 15 - 20 minuti prima di un pasto.

- Il medico offrirà adeguate istruzioni su come e dove iniettare l'insulina. E' bene consultare il medico prima di cambiare la zona di iniezione. Tuttavia per ogni iniezione si può variare la zona di iniezione all'interno dell'area prestabilita per somministrare l'insulina. Il medico inoltre avrà cura di indicare in quali situazioni e con quale frequenza occorre eseguire gli esami ematologici, e se sono necessarie analisi delle urine.

- Il diabete non può essere trattato con insulina per via orale.

- Insuman Rapid contiene 100 U.I. di insulina per ml. Solo le siringhe adatte per questa concentrazione (100 U.I. per ml) devono essere utilizzate. Le siringhe non devono contenere altri farmaci o loro residui (per esempio: tracce di eparina).

- Prima di aspirare insulina dalla fiala la prima volta, togliere la capsula di protezione in plastica.

- Non agitare vigorosamente le fiale perchè ciò può provocare la formazione di schiuma. La schiuma può interferire con la corretta misurazione della dose.

- Le bolle d'aria devono essere rimosse prima dell'iniezione.
  Fare attenzione che nè alcool nè altri disinfettanti contaminino l'insulina. Non miscelare l'insulina con nessun altro medicinale.

- Insuman Rapid può essere miscelata con tutte le preparazioni di insulina umana Hoechst, ECCETTO quelle approntate specificatamente per l'utilizzo in pompe per insulina. Inoltre NON si deve miscelare con insuline animali.

- Il medico potrà dirvi se è necessario miscelare insuline umane Hoechst. Se si necessita di una miscela, aspirare l'altra insulina nella siringa prima di Insuman Rapid. E' opportuno iniettare subito dopo la miscelazione.

Non devono essere mescolate insuline a differente concentrazione (ad esempio, 100 U.I. per ml e 40 U.I. per ml).

12.2 Errori nel dosaggio
(Cosa fare se è stata iniettata troppa insulina o si è dimenticata una dose)

- Se è stata **iniettata troppa insulina**, si può presentare uno stato di ipoglicemia. In generale, per prevenire l'ipoglicemia occorre fare pasti più sostanziosi e controllare la glicemia. Per informazioni sul trattamento dell'ipoglicemia, vedere Sezione 8.4.

- Se è stata **dimenticata una somministrazione** la glicemia tende ad aumentare in modo significativo.

Occorre aver concordato precedentemente con il proprio medico quali misure adottare.

13. EFFETTI NDESIDERATI
(Effetti collaterali)

- Durante il trattamento con insulina, si può verificare uno stato di ipoglicemia (vedere Sezioni 8.3 e 8.4).

- Un notevole miglioramento o peggioramento del controllo glicemico può causare un peggioramento temporaneo della vista. Nei pazienti con retinopatia proliferativa (una malattia degli occhi conseguente al diabete) gravi attacchi ipoglicemici possono essere causa di cecità.

- Nelle aree della cute dove è iniettata insulina, il tessuto adiposo può ridursi o tumefarsi (lipoatrofia e lipoipertrofia). In entrambi i casi, può essere diminuito l'assorbimento locale di insulina. Questo problema può essere ridotto o abolito con la rotazione continua del sito di iniezione all'interno di una determinata area.

- Talvolta si può notare l'arrossamento non specifico e transitorio nel sito di iniezione. Reazioni allergiche (prurito, papule, eritema, indurimento o gonfiore nella o sotto la pelle, o un inconsueto e intenso dolore nel sito di iniezione) sono rare. Tali reazioni di ipersensibilità possono anche diffondersi nell'area circostante il sito di iniezione.
  Le reazioni di ipersensibilità grave sono, comunque, molto rare. Esse possono causare reazioni cutanee sistemiche, edemi della cute e delle mucose, broncospasmo ed ipotensione. In casi eccezionali, tali reazioni di ipersensibilità possono portare ad un collasso cardiocirculatorio e possono costituire un pericolo per la vita.

- La somministrazione di insulina può determinare la formazione di anticorpi anti-insulina (sostanze che agiscono contro l'insulina). Comunque, solo in rari casi la presenza di tali anticorpi renderà necessario un aggiustamento del dosaggio di insulina.

  Un temporaneo aumento di ritenzione idrica nell'organismo può determinare, ad esempio, gonfiore nelle zone del polpaccio e delle anche, in particolare se si è avuto un marcato miglioramento del controllo glicemico.

Occorre parlare con il proprio medico ed il proprio farmacista se compaiono gli effetti indesiderati prima indicati o altri non menzionati o non attesi. Occorre parlare immediatamente con il medico qualora questi effetti siano intensi o si manifestino all'improvviso.

14. CONSERVAZIONE E PERIODO DI VALIDITA'

- La data di scadenza è riportata sull'etichetta esterna e sulla etichetta delle fiale. **Non** utilizzare Insuman Rapid dopo la data di scadenza. Il medicinale deve essere mantenuto al riparo dalla luce diretta ad una temperatura compresa fra + 2°C e + 8°C (ad esempio in frigorifero). L'insulina non deve essere congelata. Occorre assicurarsi che Insuman Rapid non sia in contatto diretto con il compartimento congelatore o con pacchi congelati.

- La fiala in uso può essere conservata a temperatura fino a + 25°C. Tuttavia essa deve essere mantenuta al riparo da una fonte di calore (termosifone) o da luce diretta (sole diretto o lampada). Se mantenuta in queste condizioni può essere conservata per un massimo di 28 giorni, al termine dei quali non deve più essere usata. E' utile annotare la data del primo utilizzo sull'etichetta.

- Insuman Rapid deve essere utilizzata solamente se la soluzione è limpida, priva di colore, senza particelle solide visibili e deve presentare una consistenza acquosa.

15. DATA DI REDAZIONE DEL PRESENTE FOGLIETTO ILLUSTRATIVO

16. ALTRE INFORMAZIONI

Ricordarsi che il farmaco è strettamente per uso personale. Non può essere dato a nessun altro. Può essere dannoso anche per quei soggetti che hanno gli stessi vostri sintomi.

Tenere il medicinale fuori dalla portata dei bambini.

Questo foglietto illustrativo contiene informazioni importanti su questo farmaco. Il suo testo viene aggiornato continuamente. Si prega di leggere attentamente. In caso di dubbi od ulteriori informazioni, consultare il proprio medico o il proprio farmacista.

1. NOME DEL PRODOTTO

Insuman Rapid 100 U.I./ml in cartucce
Insulina umana

2. PRINCIPI ATTIVI ED ECCIPIENTI

Principio attivo: Insulina (100 Unità Internazionali [U.I.] per millilitro [ml]).
Eccipienti (altri ingredienti): M-cresolo, sodio diidrogeno fosfato biidrato, glicerolo, sodio idrossido, acido cloridrico per l'aggiustamento del pH ed acqua per preparazioni iniettabili.
L'insulina contenuta in Insuman Rapid viene fabbricata attraverso la tecnologia del DNA ricombinante ed è identica all'insulina che si trova nel nostro organismo ("insulina umana").
Insuman Rapid è una preparazione di insulina con esordio di attività rapido e breve durata d'azione.

3. FORMA FARMACEUTICA E PRESENTAZIONI

Insuman Rapid è una soluzione per iniezione sottocutanea o, in casi eccezionali, intramuscolare. Essa si presenta in cartucce appositamente studiate per essere usate con ®OptiPen (un sistema di iniezione pronto all'uso). Ogni cartuccia contiene 3 ml, equivalenti a 300 U.I. di insulina. Una confezione tipo contiene 5 cartucce.

4. CATEGORIA FARMACOTERAPEUTICA
(Che cosa è Insuman Rapid?)

Insuman Rapid viene usato nel trattamento del diabete mellito (una condizione patologica in cui l'organismo non produce abbastanza insulina per controllare i livelli di zucchero nel sangue).

5. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISIONE IN COMMERCIO E PRODUTTORE

Il titolare dell'autorizzazione all'immisione in commercio del prodotto e il produttore è Hoechst AG, D-65926 Frankfurt am Main, Germania.

6. INDICAZIONE TERAPEUTICA
(Per cosa viene impiegato Insuman Rapid?)

Insuman Rapid viene impiegato nel trattamento del diabete mellito ("diabete").

7. CONTROINDICAZIONI
(Quando e come non deve essere usato Insuman Rapid)

Non iniettatevi la vostra insulina quando sospettate o siete sicuri di avere una ipoglicemia (ipo=bassi livelli di zucchero nel sangue). Inoltre non iniettatevi insulina se avete il sospetto o la certezza di una incipiente ipoglicemia. Testate il vostro glucosio ematico per confermare la ipoglicemia.

- Normalmente non si deve usare o continuare ad usare Insuman Rapid se si è allergici all'insulina o a uno degli eccipienti (vedi Sezione 2). Tuttavia, occorre evitare di interrompere bruscamente il trattamento, in quanto tale sospensione potrebbe condurre ad una grave iperglicemia (livelli molto alti di zucchero nel sangue) ed a uno stato di chetoacidosi (accumulo di acido nel sangue in quanto l'organismo sta metabolizzando i grassi anzichè lo zucchero). Al contrario, occorre consultare immediatamente un medico che stabilirà la vera natura dell'allergia e potrà consigliarvi su quanto occorre che sia fatto.

- In caso di stenosi dei vasi cerebrali o delle coronarie, od in caso di malattie oculari (la cosiddetta retinopatia proliferativa) il vostro medico potrebbe consigliarvi di evitare di tenere uno stretto controllo glicemico. ciò è per ridurre il rischio di ipoglicemia che potrebbe influire sul vostro cuore, sul vostro cervello e sui vostri occhi.

- Non bisogna usare Insuman Rapid in pompe per insulina; per l'uso con tali apparecchi sono disponibili preparazioni speciali di insulina. Inoltre non utilizzare in pompe peristaltiche con tubi in silicone.

8. SPECIALI AVVERTENZE E PRECAUZIONI

8.1 Generalità

- Attenersi scrupolosamente alle istruzioni che il vostro medico vi ha fornito per il dosaggio dell'insulina, i controlli da eseguire (sul sangue e sulle urine); la dieta e l'attività fisica (lavoro fisico ed esercizio).

  Nel caso di un cambiamento della dieta, dell'attività fisica o della routine quotidiana (ad esempio, in caso di vacanze o di malattia) potrebbe essere necessario un cambiamento nel trattamento e nei controlli da eseguire. In questi casi, consultare il medico. Il medico deve essere immediatamente interpellato se si notano difficolta nel raggiungere un buon controllo della glicemia.

- Quando si inizia il trattamento con Insuman Rapid, occorre essere informati sui possibili rischi che diabete e trattamento con insulina comportano. Di questi i più importanti sono:
  - iperglicemia grave e chetoacidosi. Ciò può accadere, ad esempio, quando non si è assunta del tutto insulina oppure se ne è assunta una dose non sufficiente (vedi Sezione 8.2).
  - ipoglicemia. Ciò può accadere, ad esempio, quando si inietta una dose troppo elevata di insulina (vedi Sezione 8.3).

  Il paziente deve essere sempre pronto a rilevare i sintomi che caratterizzano tali condizioni (vedere Sezioni 8.2 e 8.3). Entrambe le situazioni possono risultare pericolose per la vita qualora non siano trattate in modo appropriato o con ritardo. Per questo è necessario sapere come comportarsi se si pensa o si è certi di essere in una delle situazioni precedentemente indicate. In ogni caso si deve contattare il proprio medico.

- Il paziente deve informare i familiari e i colleghi di lavoro della sua condizione di diabetico. Per qualsiasi emergenza dovrebbe portare con sè una carta di identificazione che lo qualifichi come diabetico o informazioni similari.

8.2 Cause e sintomi di iperglicemia

- L'iperglicemia, accompagnata da acidosi, può presentarsi, nei casi in cui:
  - non sia stata iniettata insulina o si sia somministrata una quantità insufficiente od ancora quando questa sia meno efficace (ad esempio, per difettosa conservazione).
  - quando il sistema di iniezione pronto all'uso (OptiPen) non funziona bene.
  - l'esercizio fisico sia ridotto, oppure si sia in presenza di stress emotivi o fisici, dovuti a trauma, intervento chirurgico, infezione febbrile o altra patologia.
  - si stiano assumendo o siano stati assunti altri farmaci (vedere Sezione 9).

- I segni e i sintomi di uno squilibrio metabolico iperglicemico comprendono sete, aumento della diuresi, presenza di glucosio o corpi chetonici nelle urine, astenia, disidratazione cutanea, arrossamento del viso, perdita dell'appetito, un abbassamento della pressione sanguigna e tachicardia. Una situazione di chetoacidosi può essere presente se si ha dolore addominale, una respirazione profonda e rapida, sonnolenza o perdita di coscienza.

- In alcuni pazienti come quelli in gravi condizioni, ai quali sia stata bruscamente interrotta la terapia con insulina, possono sviluppare iperglicemia in poche ore.
- Occorre controllare la glicemia e l'eventuale presenza di corpi chetonici nelle urine il più presto possibile qualora intervengano sintomi di iperglicemia o chetoacidosi.

- Non appena si creda di essere in tali situazioni occorre contattare il proprio medico. Un'iperglicemia grave od una chetoacidosi dovranno sempre essere trattate da un medico generalmente in ambiente ospedaliero.

8.3 **Cause e sintomi di ipoglicemia**

- L'ipoglicemia può svilupparsi nel caso in cui, per esempio,
  - le dosi di insulina risultino troppo alte rispetto alla reale necessità.
  - dopo una somministrazione, non sia stato consumato il pasto o non si sia mangiato a sufficienza o il cibo contenga una quantità di carboidrati (zucchero o sostanze simili allo zucchero) inferiore a quella normalmente assunta o se, a causa di vomito o diarrea, si perdano carboidrati.
  - si assuma alcool, particolarmente nel caso di piccoli pasti o di digiuno.
  - ci si sottoponga a un esercizio fisico non abituale, aumentato o prolungato.
  - sia intercorso un ricovero per un intervento chirurgico, per una malattia febbrile o per altre patologie od ancora si sia sottoposti ad altri tipi di stress.
  - si stia assumendo o si siano assunti altri farmaci (vedere Sezione 9).

  L'ipoglicemia può inoltre essere legata ad una variazione della funzionalità renale, ad una diminuzione della funzionalità epatica o ad altre patologie, come l'ipotiroidismo. Il rischio di ipoglicemia aumenta quando, ad esempio,
  - si sia all'inizio del trattamento o si stia passando ad un diverso tipo di insulina.
  - si sia ricevuto un trattamento "intensivo" di insulina e quindi i livelli di zucchero nel sangue siano pressochè normali, o si presentino marcate fluttuazioni dei livelli di glucosio ematico.
  - si sia variata l'area di iniezione.

- Un certo tipo di sintomi indica che l'ipoglicemia si sta sviluppando o è già presente. Alcuni di questi indicano un mancato apporto di zucchero a livello cerebrale, altri indicano la reazione dell'organismo ad un abbassamento dello zucchero nel sangue. Occorre saper riconoscere tutti questi sintomi.

  I sintomi che indicano una riduzione di zucchero a livello cerebrale comprendono emicrania, fame insaziabile, nausea, vomito, apatia, sonnolenza, disturbi del sonno, inquietudine, aggressività, difficoltà di concentrazione, riduzione della capacità di reazione, umore depresso, confusione, difficoltà di parola (talvolta afasia), disordini della vista, tremore, paresi, disturbi sensoriali (parestesia), sensazione di formicolio e di intorpidimento della bocca, vertigini, perdita dell'autocontrollo, incapacità di provvedere a sè stessi; convulsioni, perdita della conoscenza. Un'iperglicemia grave può determinare un danno cerebrale permanente in modo particolare in quei pazienti che già soffrono di disturbi circolatori cerebrali. Tuttavia molti pazienti con diabete ben controllato possono manifestare lievi episodi ipoglicemici senza sperimentare alcun grave sintomo neurologico da ipoglicemia.

  I sintomi che caratterizzano la reazione del corpo ad un abbassamento di glucosio ematico comprendono sudorazione, cute umida, ansia, tachicardia, ipertensione, palpitazioni e battito cardiaco irregolare. Se si soffre di stenosi delle coronarie questa alterazione può causare dolore al torace (angina pectoris) ed in casi eccezionali un attacco cardiaco.

Spesso i sintomi che caratterizzano la reazione del corpo ad una diminuzione della glicemia si manifestano prima di quelli che si evidenziano in seguito ad una diminuzione della glicemia nel cervello. Spesso questi sintomi precedono quelli neurologici, e più essi sono marcati e maggiore è la diminuzione di glucosio a livello ematico.

- I primi sintomi caratteristici di uno stato di ipoglicemia ("sintomi di allarme") possono variare, essere meno evidenti o addirittura assenti:
  - se si è anziani.
  - dopo un precedente episodio ipoglicemico (ad esempio il giorno prima) o quando l'ipoglicemia si sviluppa gradualmente.
  - quando i livelli di glicemia sono quasi normali o decisamente migliorati (ad esempio dopo un cambiamento dalla insulina animale ad insulina umana).
  - in pazienti con una lunga storia di diabete o nel caso di pazienti affetti da alcune malattie neuropatiche (neuropatia autonomica) causate dal diabete.
  - in pazienti che ricevono contemporaneamente certi altri trattamenti farmacologici (vedere il Sezione 9).

- Se i sintomi di allarme caratteristici si presentano variati, di debole intensità o del tutto assenti, si può sviluppare una grave ipoglicemia (con perdita della coscienza) senza riconoscerla per tempo e chiaramente come in precedenza. Pertanto potreste non avere l'opportunità di intervenire sull'ipoglicemia. Tentate pertanto di avere una buona conoscenza dei vostri sintomi spia dell'ipoglicemia. Controlli glicemici più frequenti possono essere d'aiuto nell'identificare lievi episodi ipoglicemici che potrebbero altrimenti passare inosservati. Occorre, inoltre, evitare tutte quelle situazioni, quali ad esempio la guida dell'automobile, che possono essere rischiose, per voi e per gli altri, a causa dello stato ipoglicemico, fino a quando non si sia presa confidenza nel riconoscere i sintomi spia.

8.4 Cosa è importante fare in uno stato ipoglicemico?

1. Insulina non deve essere somministrata. Assumere immediatamente 10 - 20 g di zucchero, ad esempio glucosio, cubetti di zucchero o una bevanda contenente dolcificanti zuccherini. Attenzione: i dolcificanti artificiali e i generi alimentari contenenti dolcificanti artificiali anzichè zucchero (ad esempio bevande dietetiche) non sono di aiuto negli stati ipoglicemici.
2. Inoltre, consumare del cibo che possa causare un rilascio di zucchero nel sangue per un lungo periodo di tempo (ad esempio il pane). Occorre assicurarsi di aver discusso di tutto ciò precedentemente con il proprio medico.
3. Se l'ipoglicemia si ripresenta, assumere nuovamente 10 - 20 g di zucchero.
4. Occorre parlare con il proprio medico appena ci si accorge dell'impossibilità di controllare l'ipoglicemia, o nel caso in cui questa si ripresenti.

Portare con sè sempre almeno 20 g di zucchero.
Se non si è in grado di deglutire o se si perde conoscenza, occorre intervenire con un'iniezione di glucosio o di glucagone (un farmaco che inibisce l'azione dell'insulina). Queste iniezioni sono giustificate anche se non è certo che si sia sviluppata ipoglicemia.

E' opportuno, se possible, controllare la glicemia immediatamente dopo avere assunto dello zucchero per avere conferma se si aveva in corso un episodio ipoglicemico.

8.5 Malattie e lesioni

Se si è malati o si hanno gravi lesioni vi è un rischio di iperglicemia e chetoacidosi, e di ipoglicemia se non ci si alimenta a sufficienza. In tal caso il controllo del diabete può richiedere molta esperienza e nella maggior parte dei casi è necessario l'intervento del medico. E' necessario quindi contattare il proprio medico rapidamente ed inoltre non sospendere il trattamento con l'insulina nonchè l'assunzione di carboidrati. E' anche necessario tenere informate le persone che vi circondano del Vostro bisogno di insulina.

8.6 Viaggi

Prima di iniziare un viaggio occorre chiarire con il proprio medico tutte le necessità legate alla terapia diabetica. Queste comprendono: approvvigionamento di insulina nel paese di destinazione, sufficienti riserve di insulina e siringhe, corretta conservazione dell'insulina durante il viaggio, intervallo dei pasti e della somministrazione di insulina, cambiamento del fuso orario secondo le zone geografiche interessate, rischi possibili di contrarre nuove malattie nei paesi visitati.

8.7 Problemi con OptiPen

Quando si utilizza un dispositivo per la somministrazione dell'insulina (come OptiPen), occorre avere a disposizione insulina, siringhe ed aghi nel caso in cui si riscontrino problemi con il dispositivo. Se necessario, si può aspirare l'insulina dalla cartuccia in una siringa per iniezione. Inoltre occorre ricordare che l'insulina nella cartuccia ha una concentrazione di 100 U.I. per ml per cui occorre utilizzare solo quelle siringhe che abbiano questa capacità (100 U.I. per ml).

9. INTERAZIONI
(Insulina ed altri farmaci, insulina ed alcol)

- Alcuni farmaci possono determinare una caduta dei valori di glucosio ematico (rischio di ipoglicemia), altri determinarne un aumento ed altri ancora variare la sua concentrazione in entrambi i sensi. In ogni caso è necessaria una ottimizzazione del dosaggio di insulina. Inoltre, se si sospende un farmaco che tende ad abbassare i valori glicemici, occorre ricordarsi che tali valori tenderanno a risalire; se viceversa si sospende un farmaco che tende ad aumentarli, questi scenderanno, con il rischio di una ipoglicemia.

- E' necessario informare il medico su tutti i farmaci assunti, anche quelli che non richiedono alcuna prescrizione. Chiedere al medico se e come tali farmaci agiscano sulla glicemia e se occorre prendere delle contromisure.

- Vengono di seguito riportati degli esempi di farmaci che interferiscono sulla glicemia o sul riconoscimento dei sintomi spia dell'ipoglicemia:

  I livelli glicemici possono abbassarsi se si assumono altri farmaci per il diabete; ACE inibitori; acido acetilsalicilico e altri salicilati come l'acido para-amminosalicilico (specialmente ad alte dosaggi); amfetamine; steroidi anabolizzanti ed ormoni sessuali maschili; cibenzolina; ciclofosfamide; disopiramide; fenfluramina; fibrati; fluoxetina; guanetidina; ifosfamide; MAO inibitori; pentossifillina; perexilina; fenossibenzamina; fentolamina; propoxifene; somatostatina e analoghi della somatostatina; antibiotici sulfamidici; tetracicline; tritoqualina; trofosfamide.

  I livelli glicemici possono aumentare se si assumono farmaci quali ACTH (corticotropina); barbiturici; corticosteroidi ("cortisone"); danazolo; diazossido; diuretici; doxazosina; epinefrina, salbutamolo, terbutamina ed altri agenti simpatico-mimetici; acido nicotinico (ad alte dosi); estrogeni e progesterone (ad esempio la pillola anticoncezionale); eparina; fenotiazina, fentoina; glucagone; isoniazide; lassativi (dopo uso prolungato); ormoni tiroidei; prazosin; somatotropina.

  I vostri livelli ematici di glucosio possono ridursi o aumentare se assumete clonidina, reserpina e sali di litio. La pentamidina può causare ipoglicemia, a volte seguita da iperglicemia.

  I beta-bloccanti possono aumentare la glicemia. Inoltre se si è ipoglicemici tale situazione può peggiorare poiche i beta-bloccanti riducono le difese naturali che contrastano tale situazione. Oltre ai beta-bloccanti, altri farmaci simpaticolitici (ad esempio clonidina, guanitidina e reserpina) possono ridurre od annullare i segni di allarme di una reazione ipoglicemica.

- L'alcool può causare un aumento della glicemia nel sangue. Inoltre una grande quantità di alcool potrebbe aumentare la possibilità che tale evento si verifichi e determinare la sua intensità. Deve essere tenuto in considerazione il contenuto di zucchero in una bevanda alcolica.

10. GRAVIDANZA ED ALLATTAMENTO

- Occorre informare il proprio medico se si pensa di iniziare una gravidanza o se si è già in gravidanza. Le quantità di insulina richieste variano durante la gravidanza e dopo il parto, e sia stati di iperglicemia sia di ipoglicemia possono danneggiare il bambino. Pertanto, la vostra glicemia deve essere attentamente controllata particolarmente in questo periodo. Tuttavia non si ha esperienza con l'uso di Insuman Rapid in gravidanza.

- Durante l'allattamento potrebbero essere richiesti aggiustamenti del vostro dosaggio insulinico e della vostra dieta.

11. GUIDA DELL'AUTO ED USO DELLE MACCHINE

La capacità di concentrarsi e reagire può mutare a causa di ipoglicemia o iperglicemia e chetoacidosi (vedere Sezioni 8.2 e 8.3). Si possono riscontrare problemi anche per la diminuzione della vista (vedere Sezione 13). Occorre pertanto prestare particolare attenzione in tutte le situazioni che possono esporvi ad un rischio (ad esempio, nella guida di un'auto o nel lavoro con delle macchine).

12. ISTRUZIONI PER L'USO

12.1 Posologia e modo di somministrazione
(Quale, quando e come somministrare una dose di Insuman Rapid?)

- Il trattamento deve essere iniziato e controllato da un medico. Stabilito lo stile di vita ed eseguiti i tests glicemici, il medico determinera il tipo di insulina più appropriato, il dosaggio giornaliero necessario, e l'intervallo delle iniezioni.

- La dose di insulina dipende dai valori di glicemia e da come siano pianificati attività fisica e pasti.
Normalmente Insuman Rapid viene iniettata sotto cute 15 - 20 minuti prima di un pasto.

- Il medico offrirà adeguate istruzioni su come e dove iniettare l'insulina. E' bene consultare il medico prima di cambiare la zona di iniezione. Tuttavia per ogni iniezione si può variare la zona di iniezione all'interno dell'area prestabilita per somministrare l'insulina. Il medico inoltre avrà cura di indicare in quali situazioni e con quale frequenza occorre eseguire gli esami ematologici, e se sono necessarie analisi delle urine.

- Il diabete non può essere trattato con insulina per via orale.

- Insuman Rapid in cartucce è stato appositamente studiato per essere utilizzato con OptiPen. Occorre familiarizzarsi all'uso di OptiPen e saper come riconoscere i possibili malfunzionamenti e come intervenire se accadessero.

- Si raccomanda di conservare la cartuccia a temperatura ambiente per 1 o 2 ore prima di inserirla nell'OptiPen.

- Le bolle d'aria devono essere rimosse prima dell'iniezione.
Fare attenzione che nè alcool nè altri disinfettanti contaminino l'insulina. Non miscelare l'insulina con nessun altro medicinale.
Non riutilizzare le cartucce vuote. Le stesse non possono essere nuovamente riempite.
Non aggiungere altre insuline alle cartucce.

12.2 **Errori nel dosaggio**
(Cosa fare se è stata iniettata troppa insulina o si è dimenticata una dose)

- Se è stata **iniettata troppa insulina**, si può presentare uno stato di ipoglicemia. In generale, per prevenire l'ipoglicemia occorre fare pasti più sostanziosi e controllare la glicemia. Per informazioni sul trattamento dell'ipoglicemia, vedere Sezione 8.4.

- Se è stata **dimenticata una somministrazione** la glicemia tende ad aumentare in modo significativo.

Occorre aver concordato precedentemente con il proprio medico quali misure adottare.

13. EFFETTI INDESIDERATI
(Effetti collaterali)

- Durante il trattamento con insulina, si può verificare uno stato di ipoglicemia (vedere Sezioni 8.3 e 8.4).
- Un notevole miglioramento o peggioramento del controllo glicemico può causare un peggioramento temporaneo della vista. Nei pazienti con retinopatia proliferativa (una malattia degli occhi conseguente al diabete) gravi attacchi ipoglicemici possono essere causa di cecità.

- Nelle aree della cute dove è iniettata insulina, il tessuto adiposo può ridursi o tumefarsi (lipoatrofia e lipoipertrofia). In entrambi i casi, può essere diminuito l'assorbimento locale di insulina. Questo problema può essere ridotto o abolito con la rotazione continua del sito di iniezione all'interno di una determinata area.

- Talvolta si può notare l'arrossamento non specifico e transitorio nel sito di iniezione. Reazioni allergiche (prurito, papule, eritema, indurimento o gonfiore nella o sotto la pelle, o un inconsueto e intenso dolore nel sito di iniezione) sono rare. Tali reazioni di ipersensibilità possono anche diffondersi nell'area circostante il sito di iniezione.
Le reazioni di ipersensibilità grave sono, comunque, molto rare. Esse possono causare reazioni cutanee sistemiche, edemi della cute e delle mucose, broncospasmo ed ipotensione. In casi eccezionali, tali reazioni di ipersensibilità possono portare ad un collasso cardiocirculatorio e possono costituire un pericolo per la vita.

- La somministrazione di insulina può determinare la formazione di anticorpi anti-insulina (sostanze che agiscono contro l'insulina). Comunque, solo in rari casi la presenza di tali anticorpi renderà necessario un aggiustamento del dosaggio di insulina.

- Un temporaneo aumento di ritenzione idrica nell'organismo può determinare, ad esempio, gonfiore nelle zone del polpaccio e delle anche, in particolare se si è avuto un marcato miglioramento del controllo glicemico.

Occorre parlare con il proprio medico ed il proprio farmacista se compaiono gli effetti indesiderati prima indicati o altri non menzionati o non attesi. Occorre parlare immediatamente con il medico qualora questi effetti siano intensi o si manifestino all'improvviso.

14. CONSERVAZIONE E PERIODO DI VALIDITA'

La data di scadenza è riportata sull'etichetta esterna e sulla etichetta delle cartucce. Non utilizzare Insuman Rapid dopo la data di scadenza. Il medicinale deve essere mantenuto al riparo dalla luce diretta ad una temperatura compresa fra +2°C e +8°C (ad esempio in frigorifero). L'insulina non deve essere congelata. Occorre assicurarsi che Insuman Rapid non sia in contatto diretto con il compartimento congelatore o con pacchi congelati

- Se le cartucce sono state poste fuori dal frigorifero sia per l'uso (OptiPen) o per essere mantenute di ricambio (solo per un breve periodo), esse possono essere conservate a temperatura fino a + 25°C. Tuttavia devono porsi al riparo da una fonte di calore (termosifone) o da luce diretta (sole diretto o lampada). Se mantenute in queste condizioni possono essere conservate per un massimo di 28 giorni, al termine dei quali non devono più essere usate.
  Le cartucce in uso (nell'OptiPen) non devono essere conservate in frigorifero.

- Insuman Rapid deve essere utilizzata solamente se la soluzione è limpida, priva di colore, senza particelle solide visibili e deve presentare una consistenza acquosa.

15. DATA DI REDAZIONE DEL PRESENTE FOGLIETTO ILLUSTRATIVO

16. ALTRE INFORMAZIONI

Ricordarsi che il farmaco è strettamente per uso personale. Non può essere dato a nessun altro. Può essere dannoso anche per quei soggetti che hanno gli stessi vostri sintomi.

Tenere il medicinale fuori dalla portata dei bambini.

Questo foglietto illustrativo contiene informazioni importanti su questo farmaco. Il suo testo viene aggiornato continuamente. Si prega di leggere attentamente. In caso di dubbi od ulteriori informazioni, consultare il proprio medico o il proprio farmacista.

1. NOME DEL PRODOTTO

Insuman Rapid 40 U.I./ml in fiale
Insulina umana

2. PRINCIPI ATTIVI ED ECCIPIENTI

Principio attivo: Insulina (40 Unità Internazionali [U.I.] per millilitro [ml]).
Eccipienti (altri ingredienti): M-cresolo, sodio diidrogeno fosfato biidrato, glicerolo, sodio idrossido , acido cloridrico per l'aggiustamento del pH ed acqua per preparazioni iniettabili.
L'insulina contenuta in Insuman Rapid viene fabbricata attraverso la tecnologia del DNA ricombinante ed è identica all'insulina che si trova nel nostro organismo ("insulina umana").
Insuman Rapid è una preparazione di insulina con esordio di attività rapido e breve durata d'azione.

3. FORMA FARMACEUTICA E PRESENTAZIONI

Insuman Rapid è una soluzione per iniezione sottocutanea o, in casi eccezionali, intramuscolare.
Ogni fiala contiene 10 ml, equivalenti a 400 U.I. di insulina. Sono disponibili confezioni da 1 e da 5 fiale.

4. CATEGORIA FARMACOTERAPEUTICA
(Che cosa è Insuman Rapid?)

Insuman Rapid viene usato nel trattamento del diabete mellito (una condizione patologica in cui l'organismo non produce abbastanza insulina per controllare i livelli di zucchero nel sangue).

5. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISIONE IN COMMERCIO E PRODUTTORE

Il titolare dell'autorizzazione all'immisione in commercio del prodotto e il produttore è Hoechst AG, D-65926 Frankfurt am Main, Germania.

6. INDICAZIONE TERAPEUTICA
(Per cosa viene impiegato Insuman Rapid?)

Insuman Rapid viene impiegato nel trattamento del diabete mellito ("diabete").

7. CONTROINDICAZIONI
(Quando e come non deve essere usato Insuman Rapid)

- Non iniettatevi la vostra insulina quando sospettate o siete sicuri di avere una ipoglicemia (ipo=bassi livelli di zucchero nel sangue). Inoltre non iniettatevi insulina se avete il sospetto o la certezza di una incipiente ipoglicemia. Testate il vostro glucosio ematico per confermare la ipoglicemia.

- Normalmente non si deve usare o continuare ad usare Insuman Rapid se si è allergici all'insulina o a uno degli eccipienti (vedi Sezione 2). Tuttavia, occorre evitare di interrompere bruscamente il trattamento, in quanto tale sospensione potrebbe condurre ad una grave iperglicemia (livelli molto alti di zucchero nel sangue) ed a uno stato di chetoacidosi (accumulo di acido nel sangue in quanto l'organismo sta metabolizzando i grassi anzichè lo zucchero). Al contrario, occorre consultare immediatamente un medico che stabilirà la vera natura dell'allergia e potrà consigliarvi su quanto occorre che sia fatto.

- In caso di stenosi dei vasi cerebrali o delle coronarie, od in caso di malattie oculari (la cosiddetta retinopatia proliferativa) il vostro medico potrebbe consigliarvi di evitare di tenere uno stretto controllo glicemico. ciò è per ridurre il rischio di ipoglicemia che potrebbe influire sul vostro cuore, sul vostro cervello e sui vostri occhi.

- Non bisogna usare Insuman Rapid in pompe per insulina; per l'uso con tali apparecchi sono disponibili preparazioni speciali di insulina. Inoltre non utilizzare in pompe peristaltiche con tubi in silicone.

8. SPECIALI AVVERTENZE E PRECAUZIONI

8.1 Generalità

- Attenersi scrupolosamente alle istruzioni che il vostro medico vi ha fornito per il dosaggio dell'insulina, i controlli da eseguire (sul sangue e sulle urine), la dieta e l'attività fisica (lavoro fisico ed esercizio).

  Nel caso di un cambiamento della dieta, dell'attività fisica o della routine quotidiana (ad esempio, in caso di vacanze o di malattia) potrebbe essere necessario un cambiamento nel trattamento e nei controlli da eseguire. In questi casi, consultare il medico. Il medico deve essere immediatamente interpellato se si notano difficolta nel raggiungere un buon controllo della glicemia.

- Quando si inizia il trattamento con Insuman Rapid, occorre essere informati sui possibili rischi che diabete e trattamento con insulina comportano. Di questi i più importanti sono:
  - iperglicemia grave e chetoacidosi. Ciò può accadere, ad esempio, quando non si è assunta del tutto insulina oppure se ne è assunta una dose non sufficiente (vedi Sezione 8.2).
  - ipoglicemia. Ciò può accadere, ad esempio, quando si inietta una dose troppo elevata di insulina (vedi Sezione 8.3).

  Il paziente deve essere sempre pronto a rilevare i sintomi che caratterizzano tali condizioni (vedere Sezioni 8.2 e 8.3). Entrambe le situazioni possono risultare pericolose per la vita qualora non siano trattate in modo appropriato o con ritardo. Per questo è necessario sapere come comportarsi se si pensa o si è certi di essere in una delle situazioni precedentemente indicate. In ogni caso si deve contattare il proprio medico.

- Il paziente deve informare i familiari e i colleghi di lavoro della sua condizione di diabetico. Per qualsiasi emergenza dovrebbe portare con sè una carta di identificazione che lo qualifichi come diabetico o informazioni similari.

8.2 Cause e sintomi di iperglicemia

L'iperglicemia, accompagnata da acidosi, può presentarsi, nei casi in cui:
- non sia stata iniettata insulina o si sia somministrata una quantità insufficiente od ancora quando questa sia meno efficace (ad esempio, per difettosa conservazione).
- l'esercizio fisico sia ridotto, oppure si sia in presenza di stress emotivi o fisici, dovuti a trauma, intervento chirurgico, infezione febbrile o altra patologia.
- si stiano assumendo o siano stati assunti altri farmaci (vedere Sezione 9).

- I segni e i sintomi di uno squilibrio metabolico iperglicemico comprendono sete, aumento della diuresi, presenza di glucosio o corpi chetonici nelle urine, astenia, disidratazione cutanea, arrossamento del viso, perdita dell'appetito, un abbassamento della pressione sanguigna e tachicardia. Una situazione di chetoacidosi può essere presente se si ha dolore addominale, una respirazione profonda e rapida, sonnolenza o perdita di coscienza.

- In alcuni pazienti come quelli in gravi condizioni, ai quali sia stata bruscamente interrotta la terapia con insulina, possono sviluppare iperglicemia in poche ore.

- Occorre controllare la glicemia e l'eventuale presenza di corpi chetonici nelle urine il più presto possibile qualora intervengano sintomi di iperglicemia o chetoacidosi.

- Non appena si creda di essere in tali situazioni occorre contattare il proprio medico. Un'iperglicemia grave od una chetoacidosi dovranno sempre essere trattate da un medico generalmente in ambiente ospedaliero.

8.3 Cause e sintomi di ipoglicemia

- L'ipoglicemia può svilupparsi nel caso in cui, per esempio,
  - le dosi di insulina risultino troppo alte rispetto alla reale necessita.
  - dopo una somministrazione, non sia stato consumato il pasto o non si sia mangiato a sufficienza o il cibo contenga una quantità di carboidrati (zucchero o sostanze simili allo zucchero) inferiore a quella normalmente assunta o se, a causa di vomito o diarrea, si perdano carboidrati.
  - si assuma alcool, particolarmente nel caso di piccoli pasti o di digiuno.
  - ci si sottoponga a un esercizio fisico non abituale, aumentato o prolungato.
  - sia intercorso un ricovero per un intervento chirurgico, per una malattia febbrile o per altre patologie od ancora si sia sottoposti ad altri tipi di stress.
  - si stia assumendo o si siano assunti altri farmaci (vedere Sezione 9).

  L'ipoglicemia può inoltre essere legata ad una variazione della funzionalità renale, ad una diminuzione della funzionalità epatica o ad altre patologie, come l'ipotiroidismo. Il rischio di ipoglicemia aumenta quando, ad esempio,
  - si sia all'inizio del trattamento o si stia passando ad un diverso tipo di insulina.
  - si sia ricevuto un trattamento "intensivo" di insulina e quindi i livelli di zucchero nel sangue siano pressoche normali, o si presentino marcate fluttuazioni dei livelli di glucosio ematico.
  - si sia variata l'area di iniezione.

- Un certo tipo di sintomi indica che l'ipoglicemia si sta sviluppando o è già presente. Alcuni di questi indicano un mancato apporto di zucchero a livello cerebrale, altri indicano la reazione dell'organismo ad un abbassamento dello zucchero nel sangue. Occorre saper riconoscere tutti questi sintomi.

  I sintomi che indicano una riduzione di zucchero a livello cerebrale comprendono emicrania, fame insaziabile, nausea, vomito, apatia, sonnolenza, disturbi del sonno, inquietudine, aggressività, difficoltà di concentrazione, riduzione della capacità di reazione, umore depresso, confusione, difficoltà di parola (talvolta afasia), disordini della vista, tremore, paresi, disturbi sensoriali (parestesia), sensazione di formicolio e di intorpidimento della bocca, vertigini, perdita dell'autocontrollo, incapacità di provvedere a sè stessi, convulsioni, perdita della conoscenza. Un'iperglicemia grave può determinare un danno cerebrale permanente in modo particolare in quei pazienti che già soffrono di disturbi circolatori cerebrali. Tuttavia molti pazienti con diabete ben controllato possono manifestare lievi episodi ipoglicemici senza sperimentare alcun grave sintomo neurologico da ipoglicemia.

  I sintomi che caratterizzano la reazione del corpo ad un abbassamento di glucosio ematico comprendono sudorazione, cute umida, ansia, tachicardia, ipertensione, palpitazioni e battito cardiaco irregolare. Se si soffre di stenosi delle coronarie questa alterazione può causare dolore al torace (angina pectoris) ed in casi eccezionali un attacco cardiaco.

Spesso i sintomi che caratterizzano la reazione del corpo ad una diminuzione della glicemia si manifestano prima di quelli che si evidenziano in seguito ad una diminuzione della glicemia nel cervello. Spesso questi sintomi precedono quelli neurologici, e più essi sono marcati e maggiore è la diminuzione di glucosio a livello ematico.

- I primi sintomi caratteristici di uno stato di ipoglicemia ("sintomi di allarme") possono variare, essere meno evidenti o addirittura assenti:
  - se si è anziani.
  - dopo un precedente episodio ipoglicemico (ad esempio il giorno prima) o quando l'ipoglicemia si sviluppa gradualmente.
  - quando i livelli di glicemia sono quasi normali o decisamente migliorati (ad esempio dopo un cambiamento dalla insulina animale ad insulina umana).
  - in pazienti con una lunga storia di diabete o nel caso di pazienti affetti da alcune malattie neuropatiche (neuropatia autonomica) causate dal diabete.
  - in pazienti che ricevono contemporaneamente certi altri trattamenti farmacologici (vedere il Sezione 9).

- Se i sintomi di allarme caratteristici si presentano variati, di debole intensità o del tutto assenti, si può sviluppare una grave ipoglicemia (con perdita della coscienza) senza riconoscerla per tempo e chiaramente come in precedenza. Pertanto potreste non avere l'opportunità di intervenire sull'ipoglicemia. Tentate pertanto di avere una buona conoscenza dei vostri sintomi spia dell'ipoglicemia. Controlli glicemici più frequenti possono essere d'aiuto nell'identificare lievi episodi ipoglicemici che potrebbero altrimenti passare inosservati. Occorre, inoltre, evitare tutte quelle situazioni, quali ad esempio la guida dell'automobile, che possono essere rischiose, per voi e per gli altri, a causa dello stato ipoglicemico, fino a quando non si sia presa confidenza nel riconoscere i sintomi spia.

8.4 Cosa è importante fare in uno stato ipoglicemico?

1. Insulina non deve essere somministrata. Assumere immediatamente 10 - 20 g di zucchero, ad esempio glucosio, cubetti di zucchero o una bevanda contenente dolcificanti zuccherini. Attenzione: i dolcificanti artificiali e i generi alimentari contenenti dolcificanti artificiali anziche zucchero (ad esempio bevande dietetiche) non sono di aiuto negli stati ipoglicemici.
2. Inoltre, consumare del cibo che possa causare un rilascio di zucchero nel sangue per un lungo periodo di tempo (ad esempio il pane). Occorre assicurarsi di aver discusso di tutto ciò precedentemente con il proprio medico.
3. Se l'ipoglicemia si ripresenta, assumere nuovamente 10 - 20 g di zucchero.
4. Occorre parlare con il proprio medico appena ci si accorge dell'impossibilità di controllare l'ipoglicemia, o nel caso in cui questa si ripresenti.

Portare con sè sempre almeno 20 g di zucchero.
Se non si è in grado di deglutire o se si perde conoscenza, occorre intervenire con un'iniezione di glucosio o di glucagone (un farmaco che inibisce l'azione dell'insulina). Queste iniezioni sono giustificate anche se non è certo che si sia sviluppata ipoglicemia.

E' opportuno, se possibile, controllare la glicemia immediatamente dopo avere assunto dello zucchero per avere conferma se si aveva in corso un episodio ipoglicemico.

8.5 Malattie e lesioni

Se si è malati o si hanno gravi lesioni vi è un rischio di iperglicemia e chetoacidosi, e di ipoglicemia se non ci si alimenta a sufficienza. In tal caso il controllo del diabete può richiedere molta esperienza e nella maggior parte dei casi è necessario l'intervento del medico. E' necessario quindi contattare il proprio medico rapidamente ed inoltre non sospendere il trattamento con l'insulina nonche l'assunzione di carboidrati. E' anche necessario tenere informate le persone che vi circondano del Vostro bisogno di insulina.

8.6 Viaggi

Prima di iniziare un viaggio occorre chiarire con il proprio medico tutte le necessità legate alla terapia diabetica. Queste comprendono: approvvigionamento di insulina nel paese di destinazione. sufficienti riserve di insulina e siringhe, corretta conservazione dell'insulina durante il viaggio, intervallo dei pasti e della somministrazione di insulina, cambiamento del fuso orario secondo le zone geografiche interessate, rischi possibili di contrarre nuove malattie nei paesi visitati.

9. INTERAZIONI

(Insulina ed altri farmaci, Insulina ed alcol)

- Alcuni farmaci possono determinare una caduta dei valori di glucosio ematico (rischio di ipoglicemia), altri determinarne un aumento ed altri ancora variare la sua concentrazione in entrambi i sensi. In ogni caso è necessaria una ottimizzazione del dosaggio di insulina. Inoltre, se si sospende un farmaco che tende ad abbassare i valori glicemici, occorre ricordarsi che tali valori tenderanno a risalire; se viceversa si sospende un farmaco che tende ad aumentarli, questi scenderanno, con il rischio di una ipoglicemia.

- E' necessario informare il medico su tutti i farmaci assunti, anche quelli che non richiedono alcuna prescrizione. Chiedere al medico se e come tali farmaci agiscano sulla glicemia e se occorre prendere delle contromisure.

- Vengono di seguito riportati degli esempi di farmaci che interferiscono sulla glicemia o sul riconoscimento dei sintomi spia dell'ipoglicemia:

  I livelli glicemici possono abbassarsi se si assumono altri farmaci per il diabete: ACE inibitori; acido acetilsalicilico e altri salicilati come l'acido para-amminosalicilico (specialmente ad alte dosaggi); amfetamine; steroidi anabolizzanti ed ormoni sessuali maschili; cibenzolina; ciclofosfamide; disopiramide; fenfluramina; fibrati; fluoxetina: guanetidina; ifosfamide; MAO inibitori; pentossifillina; perexilina; fenossibenzamina: fentolamina; propoxifene; somatostatina e analoghi della somatostatina; antibiotici sulfamidici; tetracicline; tritoqualina; trofosfamide.

  I livelli glicemici possono aumentare se si assumono farmaci quali ACTH (corticotropina): barbiturici; corticosteroidi ("cortisone"); danazolo; diazossido; diuretici; doxazosina: epinefrina, salbutamolo, terbutamina ed altri agenti simpatico-mimetici; acido nicotinico (ad alte dosi); estrogeni e progesterone (ad esempio la pillola anticoncezionale): eparina: fenotiazina, fentoina; glucagone; isoniazide; lassativi (dopo uso prolungato): ormoni tiroidei; prazosin; somatotropina.

  I vostri livelli ematici di glucosio possono ridursi o aumentare se assumete clonidina. reserpina e sali di litio. La pentamidina può causare ipoglicemia, a volte seguita da iperglicemia.

  I beta-bloccanti possono aumentare la glicemia. Inoltre se si è ipoglicemici tale situazione può peggiorare poiche i beta-bloccanti riducono le difese naturali che contrastano tale situazione. Oltre ai beta-bloccanti, altri farmaci simpaticolitici (ad esempio clonidina. guanitidina e reserpina) possono ridurre od annullare i segni di allarme di una reazione ipoglicemica.

- L'alcool può causare un aumento della glicemia nel sangue. Inoltre una grande quantita di alcool potrebbe aumentare la possibilità che tale evento si verifichi e determinare la sua intensità. Deve essere tenuto in considerazione il contenuto di zucchero in una bevanda alcolica.

10. GRAVIDANZA ED ALLATTAMENTO

- Occorre informare il proprio medico se si pensa di iniziare una gravidanza o se si è già in gravidanza. Le quantità di insulina richieste variano durante la gravidanza e dopo il parto, e sia stati di iperglicemia, sia di ipoglicemia possono danneggiare il bambino. Pertanto, la vostra glicemia deve essere attentamente controllata particolarmente in questo periodo. Tuttavia non si ha esperienza con l'uso di Insuman Rapid in gravidanza.

- Durante l'allattamento potrebbero essere richiesti aggiustamenti del vostro dosaggio insulinico e della vostra dieta.

11. GUIDA DELL'AUTO ED USO DELLE MACCHINE

La capacità di concentrarsi e reagire può mutare a causa di ipoglicemia o iperglicemia e chetoacidosi (vedere Sezioni 8.2 e 8.3). Si possono riscontrare problemi anche per la diminuzione della vista (vedere Sezione 13). Occorre pertanto prestare particolare attenzione in tutte le situazioni che possono esporvi ad un rischio (ad esempio, nella guida di un'auto o nel lavoro con delle macchine).

12. ISTRUZIONI PER L'USO

12.1 Posologia e modo di somministrazione (Quale, quando e come somministrare una dose di Insuman Rapid?)

- Il trattamento deve essere iniziato e controllato da un medico. Stabilito lo stile di vita ed eseguiti i tests glicemici, il medico determinerà il tipo di insulina più appropriato, il dosaggio giornaliero necessario, e l'intervallo delle iniezioni.

- La dose di insulina dipende dai valori di glicemia e da come siano pianificati attività fisica e pasti.
  Normalmente Insuman Rapid viene iniettata sotto cute 15 - 20 minuti prima di un pasto.

- Il medico offrirà adeguate istruzioni su come e dove iniettare l'insulina. E' bene consultare il medico prima di cambiare la zona di iniezione. Tuttavia per ogni iniezione si può variare la zona di iniezione all'interno dell'area prestabilita per somministrare l'insulina. Il medico inoltre avrà cura di indicare in quali situazioni e con quale frequenza occorre eseguire gli esami ematologici, e se sono necessarie analisi delle urine.

- Il diabete non può essere trattato con insulina per via orale.

- Insuman Rapid contiene 40 U.I. di insulina per ml. Solo le siringhe adatte per questa concentrazione (40 U.I. per ml) devono essere utilizzate. Le siringhe non devono contenere altri farmaci o loro residui (per esempio: tracce di eparina).

- Prima di aspirare insulina dalla fiala la prima volta, togliere la capsula di protezione in plastica.

- Non agitare vigorosamente le fiale perchè ciò può provocare la formazione di schiuma. La schiuma può interferire con la corretta misurazione della dose.

- Le bolle d'aria devono essere rimosse prima dell'iniezione.
  Fare attenzione che nè alcool nè altri disinfettanti contaminino l'insulina. Non miscelare l'insulina con nessun altro medicinale.

- Insuman Rapid può essere miscelata con tutte le preparazioni di insulina umana Hoechst, ECCETTO quelle approntate specificatamente per l'utilizzo in pompe per insulina. Inoltre NON si deve miscelare con insuline animali.

- Il medico potrà dirvi se è necessario miscelare insuline umane Hoechst. Se si necessita di una miscela, aspirare l'altra insulina nella siringa prima di Insuman Rapid. E' opportuno iniettare subito dopo la miscelazione.
  Non devono essere mescolate insuline a differente concentrazione (ad esempio, 100 U.I. per ml e 40 U.I. per ml).

12.2 Errori nel dosaggio
(Cosa fare se è stata iniettata troppa insulina o si è dimenticata una dose)

- Se è stata iniettata troppa insulina, si può presentare uno stato di ipoglicemia. In generale, per prevenire l'ipoglicemia occorre fare pasti più sostanziosi e controllare la glicemia. Per informazioni sul trattamento dell'ipoglicemia, vedere Sezione 8.4.

- Se è stata dimenticata una somministrazione la glicemia tende ad aumentare in modo significativo.

Occorre aver concordato precedentemente con il proprio medico quali misure adottare.

13. EFFETTI INDESIDERATI
(Effetti collaterali)

- Durante il trattamento con insulina, si può verificare uno stato di ipoglicemia (vedere Sezioni 8.3 e 8.4).

- Un notevole miglioramento o peggioramento del controllo glicemico può causare un peggioramento temporaneo della vista. Nei pazienti con retinopatia proliferativa (una malattia degli occhi conseguente al diabete) gravi attacchi ipoglicemici possono essere causa di cecità.

- Nelle aree della cute dove è iniettata insulina, il tessuto adiposo può ridursi o tumefarsi (lipoatrofia e lipoipertrofia). In entrambi i casi, può essere diminuito l'assorbimento locale di insulina. Questo problema può essere ridotto o abolito con la rotazione continua del sito di iniezione all'interno di una determinata area.

- Talvolta si può notare l'arrossamento non specifico e transitorio nel sito di iniezione. Reazioni allergiche (prurito, papule, eritema, indurimento o gonfiore nella o sotto la pelle, o un inconsueto e intenso dolore nel sito di iniezione) sono rare. Tali reazioni di ipersensibilità possono anche diffondersi nell'area circostante il sito di iniezione.
  Le reazioni di ipersensibilità grave sono, comunque, molto rare. Esse possono causare reazioni cutanee sistemiche, edemi della cute e delle mucose, broncospasmo ed ipotensione. In casi eccezionali, tali reazioni di ipersensibilità possono portare ad un collasso cardiocirculatorio e possono costituire un pericolo per la vita.

- La somministrazione di insulina può determinare la formazione di anticorpi anti-insulina (sostanze che agiscono contro l'insulina). Comunque, solo in rari casi la presenza di tali anticorpi renderà necessario un aggiustamento del dosaggio di insulina.

- Un temporaneo aumento di ritenzione idrica nell'organismo può determinare, ad esempio, gonfiore nelle zone del polpaccio e delle anche, in particolare se si è avuto un marcato miglioramento del controllo glicemico.

Occorre parlare con il proprio medico ed il proprio farmacista se compaiono gli effetti indesiderati prima indicati o altri non menzionati o non attesi. Occorre parlare immediatamente con il medico qualora questi effetti siano intensi o si manifestino all'improvviso.

14. CONSERVAZIONE E PERIODO DI VALIDITA'

- La data di scadenza é riportata sull'etichetta esterna e sulla etichetta delle fiale. Non utilizzare Insuman Rapid dopo la data di scadenza. Il medicinale deve essere mantenuto al riparo dalla luce diretta ad una temperatura compresa fra +2°C e +8°C (ad esempio in frigorifero). L'insulina non deve essere congelata. Occorre assicurarsi che Insuman Rapid non sia in contatto diretto con il compartimento congelatore o con pacchi congelati.

- La fiala in uso può essere conservata a temperatura fino a +25°C. Tuttavia essa deve essere mantenuta al riparo da una fonte di calore (termosifone) o da luce diretta (sole diretto o lampada). Se mantenuta in queste condizioni può essere conservata per un massimo di 28 giorni, al termine dei quali non deve più essere usata. E' utile annotare la data del primo utilizzo sull'ètichetta.

- Insuman Rapid deve essere utilizzata solamente se la soluzione è limpida, priva di colore, senza particelle solide visibili e deve presentare una consistenza acquosa.

15. DATA DI REDAZIONE DEL PRESENTE FOGLIETTO ILLUSTRATIVO

16. ALTRE INFORMAZIONI

Ricordarsi che il farmaco è strettamente per uso personale. Non può essere dato a nessun altro. Può essere dannoso anche per quei soggetti che hanno gli stessi vostri sintomi.

Tenere il medicinale fuori dalla portata dei bambini.

Questo foglietto illustrativo contiene informazioni importanti su questo farmaco. Il suo testo viene aggiornato continuamente. Si prega di leggere attentamente. In caso di dubbi od ulteriori informazioni, consultare il proprio medico o il proprio farmacista.

1. NOME DEL PRODOTTO

Insuman Basal 100 U.I./ml in fiale
Insulina umana

2. PRINCIPI ATTIVI ED ECCIPIENTI

Principio attivo: Insulina (100 Unità Internazionali [U.I.] per millilitro [ml]).
Eccipienti (altri ingredienti): Protamina solfato, m-cresolo, fenolo, cloruro di zinco, sodio diidrogeno fosfato biidrato, glicerolo, sodio idrossido, acido cloridrico (per l'aggiustamento del pH), acqua per preparazioni iniettabili.
L'insulina contenuta in Insuman Basal viene fabbricata attraverso la tecnologia del DNA ricombinante ed è identica all'insulina che si trova nel nostro organismo ("insulina umana").
Insuman Basal è una preparazione di insulina con esordio di attività graduale e lunga durata d'azione.
In Insuman Basal l'insulina è presente come fini cristalli di insulina protamina.

3. FORMA FARMACEUTICA E PRESENTAZIONI

Insuman Basal è una sospensione per iniezione sottocutanea o, in casi eccezionali, intramuscolare. Ogni fiala contiene 5 ml, equivalenti a 500 U.I. di insulina. Sono disponibili confezioni da 1 e da 5 fiale.

4. CATEGORIA FARMACOTERAPEUTICA
(Che cosa è Insuman Basal?)

Insuman Basal viene usato nel trattamento del diabete mellito (una condizione patologica in cui l'organismo non produce abbastanza insulina per controllare i livelli di zucchero nel sangue).

5. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISIONE IN COMMERCIO E PRODUTTORE

Il titolare dell'autorizzazione all'immisione in commercio del prodotto e il produttore è Hoechst AG, D-65926 Frankfurt am Main, Germania.

6. INDICAZIONE TERAPEUTICA
(Per cosa viene impiegato Insuman Basal?)

Insuman Basal viene impiegato nel trattamento del diabete mellito ("diabete").

7. CONTROINDICAZIONI
(Quando e come non deve essere usato Insuman Basal)

- Non iniettatevi la vostra insulina quando sospettate o siete sicuri di avere una ipoglicemia (ipo=bassi livelli di zucchero nel sangue). Inoltre non iniettatevi insulina se avete il sospetto o la certezza di ina incipiente ipoglicemia. Testate il vostro glucosio ematico per confermare la ipoglicemia.

- Normalmente non si deve usare o continuare ad usare Insuman Basal se si è allergici all'insulina o a uno degli eccipienti (vedi Sezione 2). Tuttavia, occorre evitare di interrompere bruscamente il trattamento, in quanto tale sospensione potrebbe condurre ad una grave iperglicemia (livelli molto alti di zucchero nel sangue) ed a uno stato di chetoacidosi (accumulo di acido nel sangue in quanto l'organismo sta metabolizzando i grassi anziche lo zucchero). Al contrario, occorre consultare immediatamente un medico che stabilirà la vera natura dell'allergia e potrà consigliarvi su quanto occorre che sia fatto.

- In caso di stenosi dei vasi cerebrali o delle coronarie, od in caso di malattie oculari (la cosiddetta retinopatia proliferativa) il vostro medico potrebbe consigliarvi di evitare di tenere uno stretto controllo glicemico. ciò è per ridurre il rischio di ipoglicemia che potrebbe influire sul vostro cuore, sul vostro cervello e sui vostri occhi.

- Non bisogna iniettare Insuman Basal in una vena (vaso sanguigno). Non bisogna usare questo prodotto in pompe per insulina o altre pompe per infusione; per l'uso con tali apparecchi sono disponibili preparazioni speciali di insulina.

8. SPECIALI AVVERTENZE E PRECAUZIONI

8.1 Generalità

- Attenersi scrupolosamente alle istruzioni che il vostro medico vi ha fornito per il dosaggio dell'insulina, i controlli da eseguire (sul sangue e sulle urine), la dieta e l'attività fisica (lavoro fisico ed esercizio).

  Nel caso di un cambiamento della dieta, dell'attività fisica o della routine quotidiana (ad esempio, in caso di vacanze o di malattia) potrebbe essere necessario un cambiamento nel trattamento e nei controlli da eseguire. In questi casi, consultare il medico. Il medico deve essere immediatamente interpellato se si notano difficolta nel raggiungere un buon controllo della glicemia.

- Quando si inizia il trattamento con Insuman Basal, occorre essere informati sui possibili rischi che diabete e trattamento con insulina comportano. Di questi i più importanti sono:
  - iperglicemia grave e chetoacidosi. Ciò può accadere, ad esempio, quando non si è assunta del tutto insulina oppure se ne è assunta una dose non sufficiente (vedi Sezione 8.2).
  - ipoglicemia. Ciò può accadere, ad esempio, quando si inietta una dose troppo elevata di insulina (vedi Sezione 8.3).

  Il paziente deve essere sempre pronto a rilevare i sintomi che caratterizzano tali condizioni (vedere Sezioni 8.2 e 8.3). Entrambe le situazioni possono risultare pericolose per la vita qualora non siano trattate in modo appropriato o con ritardo. Per questo è necessario sapere come comportarsi se si pensa o si è certi di essere in una delle situazioni precedentemente indicate. In ogni caso si deve contattare il proprio medico.

- Il paziente deve informare i familiari e i colleghi di lavoro della sua condizione di diabetico. Per qualsiasi emergenza dovrebbe portare con sè una carta di identificazione che lo qualifichi come diabetico o informazioni similari.

8.2 Cause e sintomi di iperglicemia

- L'iperglicemia, accompagnata da acidosi, può presentarsi, nei casi in cui:
  - non sia stata iniettata insulina o si sia somministrata una quantità insufficiente od ancora quando questa sia meno efficace (ad esempio, per difettosa conservazione).
  - l'esercizio fisico sia ridotto, oppure si sia in presenza di stress emotivi o fisici, dovuti a trauma, intervento chirurgico, infezione febbrile o altra patologia.
  - si stiano assumendo o siano stati assunti altri farmaci (vedere Sezione 9).

- I segni e i sintomi di uno squilibrio metabolico iperglicemico comprendono sete, aumento della diuresi, presenza di glucosio o corpi chetonici nelle urine, astenia, disidratazione cutanea, arrossamento del viso, perdita dell'appetito, un abbassamento della pressione sanguigna e tachicardia. Una situazione di chetoacidosi può essere presente se si ha dolore addominale, una respirazione profonda e rapida, sonnolenza o perdita di coscienza.

- In alcuni pazienti come quelli in gravi condizioni, ai quali sia stata bruscamente interrotta la terapia con insulina, possono sviluppare iperglicemia in poche ore.

- Occorre controllare la glicemia e l'eventuale presenza di corpi chetonici nelle urine il più presto possibile qualora intervengano sintomi di iperglicemia o chetoacidosi.

- Non appena si creda di essere in tali situazioni occorre contattare il proprio medico. Un'iperglicemia grave od una chetoacidosi dovranno sempre essere trattate da un medico generalmente in ambiente ospedaliero.

8.3 Cause e sintomi di ipoglicemia

- L'ipoglicemia può svilupparsi nel caso in cui, per esempio,
  - le dosi di insulina risultino troppo alte rispetto alla reale necessita.
  - dopo una somministrazione, non sia stato consumato il pasto o non si sia mangiato a sufficienza o il cibo contenga una quantità di carboidrati (zucchero o sostanze simili allo zucchero) inferiore a quella normalmente assunta o se, a causa di vomito o diarrea, si perdano carboidrati.
  - si assuma alcool, particolarmente nel caso di piccoli pasti o di digiuno.
  - ci si sottoponga a un esercizio fisico non abituale, aumentato o prolungato.
  - sia intercorso un ricovero per un intervento chirurgico, per una malattia febbrile o per altre patologie od ancora si sia sottoposti ad altri tipi di stress.
  - si stia assumendo o si siano assunti altri farmaci (vedere Sezione 9).

  L'ipoglicemia può inoltre essere legata ad una variazione della funzionalità renale, ad una diminuzione della funzionalità epatica o ad altre patologie, come l'ipotiroidismo. Il rischio di ipoglicemia aumenta quando, ad esempio,
  - si sia all'inizio del trattamento o si stia passando ad un diverso tipo di insulina.
  - si sia ricevuto un trattamento "intensivo" di insulina e quindi i livelli di zucchero nel sangue siano pressoche normali, o si presentino marcate fluttuazioni dei livelli di glucosio ematico.
  - si sia variata l'area di iniezione.

- Un certo tipo di sintomi indica che l'ipoglicemia si sta sviluppando o è già presente. Alcuni di questi indicano un mancato apporto di zucchero a livello cerebrale, altri indicano la reazione dell'organismo ad un abbassamento dello zucchero nel sangue. Occorre saper riconoscere tutti questi sintomi.

  I sintomi che indicano una riduzione di zucchero a livello cerebrale comprendono emicrania, fame insaziabile, nausea, vomito, apatia, sonnolenza, disturbi del sonno, inquietudine, aggressività, difficoltà di concentrazione, riduzione della capacità di reazione, umore depresso, confusione, difficoltà di parola (talvolta afasia), disordini della vista, tremore, paresi, disturbi sensoriali (parestesia), sensazione di formicolio e di intorpidimento della bocca, vertigini, perdita dell'autocontrollo, incapacità di provvedere a sè stessi, convulsioni, perdita della conoscenza. Un'iperglicemia grave può determinare un danno cerebrale permanente in modo particolare in quei pazienti che già soffrono di disturbi circolatori cerebrali. Tuttavia molti pazienti con diabete ben controllato possono manifestare lievi episodi ipoglicemici senza sperimentare alcun grave sintomo neurologico da ipoglicemia.

  I sintomi che caratterizzano la reazione del corpo ad un abbassamento di glucosio ematico comprendono sudorazione, cute umida, ansia, tachicardia, ipertensione, palpitazioni e battito cardiaco irregolare. Se si soffre di stenosi delle coronarie questa alterazione può causare dolore al torace (angina pectoris) ed in casi eccezionali un attacco cardiaco.

Spesso i sintomi che caratterizzano la reazione del corpo ad una diminuzione della glicemia si manifestano prima di quelli che si evidenziano in seguito ad una diminuzione della glicemia nel cervello. Spesso questi sintomi precedono quelli neurologici, e più essi sono marcati e maggiore è la diminuzione di glucosio a livello ematico.

- I primi sintomi caratteristici di uno stato di ipoglicemia ("sintomi di allarme") possono variare, essere meno evidenti o addirittura assenti:
  - se si è anziani.
  - dopo un precedente episodio ipoglicemico (ad esempio il giorno prima) o quando l'ipoglicemia si sviluppa gradualmente.
  - quando i livelli di glicemia sono quasi normali o decisamente migliorati (ad esempio dopo un cambiamento dalla insulina animale ad insulina umana).
  - in pazienti con una lunga storia di diabete o nel caso di pazienti affetti da alcune malattie neuropatiche (neuropatia autonomica) causate dal diabete.
  - in pazienti che ricevono contemporaneamente certi altri trattamenti farmacologici (vedere il Sezione 9).

- Se i sintomi di allarme caratteristici si presentano variati, di debole intensità o del tutto assenti, si può sviluppare una grave ipoglicemia (con perdita della coscienza) senza riconoscerla per tempo e chiaramente come in precedenza. Pertanto potreste non avere l'opportunità di intervenire sull'ipoglicemia. Tentate pertanto di avere una buona conoscenza dei vostri sintomi spia dell'ipoglicemia. Controlli glicemici più frequenti possono essere d'aiuto nell'identificare lievi episodi ipoglicemici che potrebbero altrimenti passare inosservati. Occorre, inoltre, evitare tutte quelle situazioni, quali ad esempio la guida dell'automobile, che possono essere rischiose, per voi e per gli altri, a causa dello stato ipoglicemico, fino a quando non si sia presa confidenza nel riconoscere i sintomi spia.

8.4 Cosa è importante fare in uno stato ipoglicemico?

1. Insulina non deve essere somministrata. Assumere immediatamente 10 - 20 g di zucchero, ad esempio glucosio, cubetti di zucchero o una bevanda contenente dolcificanti zuccherini. Attenzione: i dolcificanti artificiali e i generi alimentari contenenti dolcificanti artificiali anziche zucchero (ad esempio bevande dietetiche) non sono di aiuto negli stati ipoglicemici.
2. Inoltre, consumare del cibo che possa causare un rilascio di zucchero nel sangue per un lungo periodo di tempo (ad esempio il pane). Occorre assicurarsi di aver discusso di tutto ciò precedentemente con il proprio medico.
3. Se l'ipoglicemia si ripresenta, assumere nuovamente 10 - 20 g di zucchero.
4. Occorre parlare con il proprio medico appena ci si accorge dell'impossibilità di controllare l'ipoglicemia, o nel caso in cui questa si ripresenti.

Portare con sè sempre almeno 20 g di zucchero.
Se non si è in grado di deglutire o se si perde conoscenza, occorre intervenire con un'iniezione di glucosio o di glucagone (un farmaco che inibisce l'azione dell'insulina). Queste iniezioni sono giustificate anche se non è certo che si sia sviluppata ipoglicemia.

E' opportuno, se possibile, controllare la glicemia immediatamente dopo avere assunto dello zucchero per avere conferma se si aveva in corso un episodio ipoglicemico.

8.5 Malattie e lesioni

Se si è malati o si hanno gravi lesioni vi è un rischio di iperglicemia e chetoacidosi, e di ipoglicemia se non ci si alimenta a sufficienza. In tal caso il controllo del diabete può richiedere molta esperienza e nella maggior parte dei casi è necessario l'intervento del medico. E' necessario quindi contattare il proprio medico rapidamente ed inoltre non sospendere il trattamento con l'insulina nonche l'assunzione di carboidrati. E' anche necessario tenere informate le persone che vi circondano del Vostro bisogno di insulina.

8.6 Viaggi

Prima di iniziare un viaggio occorre chiarire con il proprio medico tutte le necessità legate alla terapia diabetica. Queste comprendono: approvvigionamento di insulina nel paese di destinazione, sufficienti riserve di insulina e siringhe, corretta conservazione dell'insulina durante il viaggio, intervallo dei pasti e della somministrazione di insulina, cambiamento del fuso orario secondo le zone geografiche interessate, rischi possibili di contrarre nuove malattie nei paesi visitati.

9. INTERAZIONI
(Insulina ed altri farmaci, insulina ed alcol)

- Alcuni farmaci possono determinare una caduta dei valori di glucosio ematico (rischio di ipoglicemia), altri determinarne un aumento ed altri ancora variare la sua concentrazione in entrambi i sensi. In ogni caso è necessaria una ottimizzazione del dosaggio di insulina. Inoltre, se si sospende un farmaco che tende ad abbassare i valori glicemici, occorre ricordarsi che tali valori tenderanno a risalire; se viceversa si sospende un farmaco che tende ad aumentarli, questi scenderanno, con il rischio di una ipoglicemia.

- E' necessario informare il medico su tutti i farmaci assunti, anche quelli che non richiedono alcuna prescrizione. Chiedere al medico se e come tali farmaci agiscano sulla glicemia e se occorre prendere delle contromisure.

- Vengono di seguito riportati degli esempi di farmaci che interferiscono sulla glicemia o sul riconoscimento dei sintomi spia dell'ipoglicemia:

  I livelli glicemici possono abbassarsi se si assumono altri farmaci per il diabete; ACE inibitori; acido acetilsalicilico e altri salicilati come l'acido para-amminosalicilico (specialmente ad alte dosaggi); amfetamine; steroidi anabolizzanti ed ormoni sessuali maschili; cibenzolina; ciclofosfamide; disopiramide; fenfluramina; fibrati; fluoxetina; guanetidina; ifosfamide; MAO inibitori; pentossifillina; perexilina; fenossibenzamina; fentolamina; propoxifene; somatostatina e analoghi della somatostatina; antibiotici sulfamidici; tetracicline; tritoqualina; trofosfamide.

  I livelli glicemici possono aumentare se si assumono farmaci quali ACTH (corticotropina); barbiturici; corticosteroidi ("cortisone"); danazolo; diazossido; diuretici; doxazosina; epinefrina, salbutamolo, terbutamina ed altri agenti simpatico-mimetici; acido nicotinico (ad alte dosi); estrogeni e progesterone (ad esempio la pillola anticoncezionale); eparina; fenotiazina, fentoina; glucagone; isoniazide; lassativi (dopo uso prolungato); ormoni tiroidei; prazosin; somatotropina.

  I vostri livelli ematici di glucosio possono ridursi o aumentare se assumete clonidina, reserpina e sali di litio. La pentamidina può causare ipoglicemia, a volte seguita da iperglicemia.

  I beta-bloccanti possono aumentare la glicemia. Inoltre se si è ipoglicemici tale situazione può peggiorare poiche i beta-bloccanti riducono le difese naturali che contrastano tale situazione. Oltre ai beta-bloccanti, altri farmaci simpaticolitici (ad esempio clonidina, guanitidina e reserpina) possono ridurre od annullare i segni di allarme di una reazione ipoglicemica.

  L'alcool può causare un aumento della glicemia nel sangue. Inoltre una grande quantità di alcool potrebbe aumentare la possibilità che tale evento si verifichi e determinare la sua intensità. Deve essere tenuto in considerazione il contenuto di zucchero in una bevanda alcolica.

10. GRAVIDANZA ED ALLATTAMENTO

- Occorre informare il proprio medico se si pensa di iniziare una gravidanza o se si è già in gravidanza. Le quantità di insulina richieste variano durante la gravidanza e dopo il parto, e sia stati di iperglicemia, sia di ipoglicemia possono danneggiare il bambino. Pertanto, la vostra glicemia deve essere attentamente controllata particolarmente in questo periodo. Tuttavia non si ha esperienza con l'uso di Insuman Basal in gravidanza.

- Durante l'allattamento potrebbero essere richiesti aggiustamenti del vostro dosaggio insulinico e della vostra dieta.

11. GUIDA DELL'AUTO ED USO DELLE MACCHINE

La capacità di concentrarsi e reagire può mutare a causa di ipoglicemia o iperglicemia e chetoacidosi (vedere Sezioni 8.2 e 8.3). Si possono riscontrare problemi anche per la diminuzione della vista (vedere Sezione 13). Occorre pertanto prestare particolare attenzione in tutte le situazioni che possono esporvi ad un rischio (ad esempio, nella guida di un'auto o nel lavoro con delle macchine).

12. ISTRUZIONI PER L'USO

12.1 Posologia e modo di somministrazione
(Quale, quando e come somministrare una dose di Insuman Basal?)

- Il trattamento deve essere iniziato e controllato da un medico. Stabilito lo stile di vita ed eseguiti i tests glicemici, il medico determinera il tipo di insulina più appropriato, il dosaggio giornaliero necessario, e l'intervallo delle iniezioni.

- La dose di insulina dipende dai valori di glicemia e da come siano pianificati attività fisica e pasti.
  Normalmente Insuman Basal viene iniettata sotto cute 45 - 60 minuti prima di un pasto.

- Il medico offrirà adeguate istruzioni su come e dove iniettare l'insulina. E' bene consultare il medico prima di cambiare la zona di iniezione. Tuttavia per ogni iniezione si può variare la zona di iniezione all'interno dell'area prestabilita per somministrare l'insulina. Il medico inoltre avrà cura di indicare in quali situazioni e con quale frequenza occorre eseguire gli esami ematologici, e se sono necessarie analisi delle urine.

- **Insuman Basal non deve essere iniettato in vena.**
  Il diabete non può essere trattato con insulina per via orale.

- Insuman Basal contiene 100 U.I. di insulina per ml. Solo le siringhe adatte per questa concentrazione (100 U.I. per ml) devono essere utilizzate. Le siringhe non devono contenere altri farmaci o loro residui (per esempio: tracce di eparina).

- Prima di aspirare insulina dalla fiala la prima volta, togliere la capsula di protezione in plastica.

- Immediatamente prima di aspirare dalla fiala con la siringa, l'insulina deve essere agitata con cura. Per effettuare questa manovra, occorre ruotare la fiala ponendola in diagonale fra il palmo delle mani. Non agitare vigorosamente le fiale perchè ciò può danneggiare l'insulina e provocare la formazione di schiuma. La schiuma può interferire con la corretta misurazione della dose.

- Le bolle d'aria devono essere rimosse prima dell'iniezione.
  Fare attenzione che nè alcool nè altri disinfettanti contaminino l'insulina. Non miscelare l'insulina con nessun altro medicinale.

- Insuman Basal può essere miscelata con tutte le preparazioni di insulina umana Hoechst, ECCETTO quelle approntate specificatamente per l'utilizzo in pompe per insulina. Inoltre NON si deve miscelare con insuline animali.

- Il medico potrà dirvi se è necessario miscelare insuline umane Hoechst. Se si necessita di una miscela, aspirare l'altra insulina nella siringa prima di Insuman Basal. E' opportuno iniettare subito dopo la miscelazione.
  Non devono essere mescolate insuline a differente concentrazione (ad esempio, 100 U.I. per ml e 40 U.I. per ml).

12.2 **Errori nel dosaggio**
(Cosa fare se è stata iniettata troppa insulina o si è dimenticata una dose)

- Se è stata **iniettata troppa insulina**, si può presentare uno stato di ipoglicemia. In generale, per prevenire l'ipoglicemia occorre fare pasti più sostanziosi e controllare la glicemia. Per informazioni sul trattamento dell'ipoglicemia, vedere Sezione 8.4.

- Se è stata **dimenticata una somministrazione** la glicemia tende ad aumentare in modo significativo.

Occorre aver concordato precedentemente con il proprio medico quali misure adottare.

13. **EFFETTI INDESIDERATI**
(Effetti collaterali)

- Durante il trattamento con insulina, si può verificare uno stato di ipoglicemia (vedere Sezioni 8.3 e 8.4).

- Un notevole miglioramento o peggioramento del controllo glicemico può causare un peggioramento temporaneo della vista. Nei pazienti con retinopatia proliferativa (una malattia degli occhi conseguente al diabete) gravi attacchi ipoglicemici possono essere causa di cecità.

- Nelle aree della cute dove è iniettata insulina, il tessuto adiposo può ridursi o tumefarsi (lipoatrofia e lipoipertrofia). In entrambi i casi, può essere diminuito l'assorbimento locale di insulina. Questo problema può essere ridotto o abolito con la rotazione continua del sito di iniezione all'interno di una determinata area.

- Talvolta si può notare l'arrossamento non specifico e transitorio nel sito di iniezione. Reazioni allergiche (prurito, papule, eritema, indurimento o gonfiore nella o sotto la pelle, o un inconsueto e intenso dolore nel sito di iniezione) sono rare. Tali reazioni di ipersensibilità possono anche diffondersi nell'area circostante il sito di iniezione.
  Le reazioni di ipersensibilità grave sono, comunque, molto rare. Esse possono causare reazioni cutanee sistemiche, edemi della cute e delle mucose, broncospasmo ed ipotensione. In casi eccezionali, tali reazioni di ipersensibilità possono portare ad un collasso cardiocircolatorio e possono costituire un pericolo per la vita.

- La somministrazione di insulina può determinare la formazione di anticorpi anti-insulina (sostanze che agiscono contro l'insulina). Comunque, solo in rari casi la presenza di tali anticorpi renderà necessario un aggiustamento del dosaggio di insulina.

- Un temporaneo aumento di ritenzione idrica nell'organismo può determinare, ad esempio, gonfiore nelle zone del polpaccio e delle anche, in particolare se si è avuto un marcato miglioramento del controllo glicemico.

Occorre parlare con il proprio medico ed il proprio farmacista se compaiono gli effetti indesiderati prima indicati o altri non menzionati o non attesi. Occorre parlare immediatamente con il medico qualora questi effetti siano intensi o si manifestino all'improvviso.

14. CONSERVAZIONE E PERIODO DI VALIDITA'

- La data di scadenza é riportata sull'etichetta esterna e sulla etichetta delle fiale. Non utilizzare Insuman Basal dopo la data di scadenza. Il medicinale deve essere mantenuto al riparo dalla luce diretta ad una temperatura compresa fra +2°C e ÷8°C (ad esempio in frigorifero). L'insulina non deve essere congelata. Occorre assicurarsi che Insuman Basal non sia in contatto diretto con il compartimento congelatore o con pacchi congelati.

- La fiala in uso può essere conservata a temperatura fino a +25°C. Tuttavia essa deve essere mantenuta al riparo da una fonte di calore (termosifone) o da luce diretta (sole diretto o lampada). Se mantenuta in queste condizioni può essere conservata per un massimo di 28 giorni, al termine dei quali non deve più essere usata. E' utile annotare la data del primo utilizzo sull'etichetta.
- Dopo aver miscelato correttamente, la sospensione deve apparire uniformemente lattiginosa. La sospensione non può essere usata nel caso rimanga limpida o se, per esempio, si formano piccoli grumi, particelle o fiocchi o simili al suo interno o sulla parete o sul fondo della fiala.
  In questi casi deve essere utilizzata un'altra fiala il cui contenuto abbia un aspetto uniforme.
  Deve essere utilizzata un'altra fiala nel caso in cui si noti che il controllo glicemico sia peggiorato in maniera inattesa. Ciò può essere dovuto al fatto che l'insulina abbia perso parte della sua efficacia, ad esempio per una conservazione non corretta (altre cause di un possibile aumento di glicemia si trovano nella Sezione 8.2). Se si pensa di avere dei problemi con l'insulina, occorre parlare con il proprio medico o con il farmacista.

15. DATA DI REDAZIONE DEL PRESENTE FOGLIETTO ILLUSTRATIVO

16. ALTRE INFORMAZIONI

Ricordarsi che il farmaco è strettamente per uso personale. Non può essere dato a nessun altro. Può essere dannoso anche per quei soggetti che hanno gli stessi vostri sintomi.

Tenere il medicinale fuori dalla portata dei bambini.

Questo foglietto illustrativo contiene informazioni importanti su questo farmaco. Il suo testo viene aggiornato continuamente. Si prega di leggere attentamente. In caso di dubbi od ulteriori informazioni, consultare il proprio medico o il proprio farmacista.

1. NOME DEL PRODOTTO

Insuman Basal 100 U.I./ml in cartucce
Insulina umana

2. PRINCIPI ATTIVI ED ECCIPIENTI

Principio attivo: Insulina (100 Unità Internazionali [U.I.] per millilitro [ml]).
Eccipienti (altri ingredienti): Protamina solfato, m-cresolo, fenolo, cloruro di zinco, sodio diidrogeno fosfato biidrato, glicerolo, sodio idrossido, acido cloridrico (per l'aggiustamento del pH), acqua per preparazioni iniettabili.
L'insulina contenuta in Insuman Basal viene fabbricata attraverso la tecnologia del DNA ricombinante ed è identica all'insulina che si trova nel nostro organismo ("insulina umana").
Insuman Basal è una preparazione di insulina con esordio di attività graduale e lunga durata d'azione.
In Insuman Basal l'insulina e presente come fini cristalli di insulina protamina.

3. FORMA FARMACEUTICA E PRESENTAZIONI

Insuman Basal è una sospensione per iniezione sottocutanea o, in casi eccezionali, intramuscolare. Essa si presenta in cartucce appositamente studiate per essere usate con ®OptiPen (un sistema di iniezione pronto all'uso). Ogni cartuccia contiene 3 ml, equivalenti a 300 U.I. di insulina. Una confezione tipo contiene 5 cartucce.

4. CATEGORIA FARMACOTERAPEUTICA
(Che cosa è Insuman Basal?)

Insuman Basal viene usato nel trattamento del diabete mellito (una condizione patologica in cui l'organismo non produce abbastanza insulina per controllare i livelli di zucchero nel sangue).

5. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISIONE IN COMMERCIO E PRODUTTORE

Il titolare dell'autorizzazione all'immisione in commercio del prodotto e il produttore è Hoechst AG, D-65926 Frankfurt am Main, Germania.

6. INDICAZIONE TERAPEUTICA
(Per cosa viene impiegato Insuman Basal?)

Insuman Basal viene impiegato nel trattamento del diabete mellito ("diabete").

7 CONTROINDICAZIONI
(Quando e come non deve essere usato Insuman Basal)

- Non iniettatevi la vostra insulina quando sospettate o siete sicuri di avere una ipoglicemia (ipo=bassi livelli di zucchero nel sangue). Inoltre non iniettatevi insulina se avete il sospetto o la certezza di ina incipiente ipoglicemia. Testate il vostro glucosio ematico per confermare la ipoglicemia.

- Normalmente non si deve usare o continuare ad usare Insuman Basal se si è allergici all'insulina o a uno degli eccipienti (vedi Sezione 2). Tuttavia, occorre evitare di interrompere bruscamente il trattamento, in quanto tale sospensione potrebbe condurre ad una grave iperglicemia (livelli molto alti di zucchero nel sangue) ed a uno stato di chetoacidosi (accumulo di acido nel sangue in quanto l'organismo sta metabolizzando i grassi anziche lo zucchero). Al contrario, occorre consultare immediatamente un medico che stabilirà la vera natura dell'allergia e potrà consigliarvi su quanto occorre che sia fatto.

- In caso di stenosi dei vasi cerebrali o delle coronarie, od in caso di malattie oculari (la cosiddetta retinopatia proliferativa) il vostro medico potrebbe consigliarvi di evitare di tenere uno stretto controllo glicemico. ciò è per ridurre il rischio di ipoglicemia che potrebbe influire sul vostro cuore, sul vostro cervello e sui vostri occhi.

- Non bisogna iniettare Insuman Basal in una vena (vaso sanguigno). Non bisogna usare questo prodotto in pompe per insulina o altre pompe per infusione; per l'uso con tali apparecchi sono disponibili preparazioni speciali di insulina.

8. SPECIALI AVVERTENZE E PRECAUZIONI

8.1 Generalità

- Attenersi scrupolosamente alle istruzioni che il vostro medico vi ha fornito per il dosaggio dell'insulina, i controlli da eseguire (sul sangue e sulle urine), la dieta e l'attività fisica (lavoro fisico ed esercizio).

  Nel caso di un cambiamento della dieta, dell'attività fisica o della routine quotidiana (ad esempio, in caso di vacanze o di malattia) potrebbe essere necessario un cambiamento nel trattamento e nei controlli da eseguire. In questi casi, consultare il medico. Il medico deve essere immediatamente interpellato se si notano difficolta nel raggiungere un buon controllo della glicemia.

- Quando si inizia il trattamento con Insuman Basal, occorre essere informati sui possibili rischi che diabete e trattamento con insulina comportano. Di questi i più importanti sono:
  - iperglicemia grave e chetoacidosi. Ciò può accadere, ad esempio, quando non si è assunta del tutto insulina oppure se ne è assunta una dose non sufficiente (vedi Sezione 8.2).
  - ipoglicemia. Ciò può accadere, ad esempio, quando si inietta una dose troppo elevata di insulina (vedi Sezione 8.3).

  Il paziente deve essere sempre pronto a rilevare i sintomi che caratterizzano tali condizioni (vedere Sezioni 8.2 e 8.3). Entrambe le situazioni possono risultare pericolose per la vita qualora non siano trattate in modo appropriato o con ritardo. Per questo è necessario sapere come comportarsi se si pensa o si è certi di essere in una delle situazioni precedentemente indicate. In ogni caso si deve contattare il proprio medico.

- Il paziente deve informare i familiari e i colleghi di lavoro della sua condizione di diabetico. Per qualsiasi emergenza dovrebbe portare con sè una carta di identificazione che lo qualifichi come diabetico o informazioni similari.

8.2 Cause e sintomi di iperglicemia

- L'iperglicemia, accompagnata da acidosi, può presentarsi, nei casi in cui:
  - non sia stata iniettata insulina o si sia somministrata una quantità insufficiente od ancora quando questa sia meno efficace (ad esempio, per difettosa conservazione).
  - quando il sistema di iniezione pronto all'uso (OptiPen) non funziona bene.
  - l'esercizio fisico sia ridotto, oppure si sia in presenza di stress emotivi o fisici, dovuti a trauma, intervento chirurgico, infezione febbrile o altra patologia.
  - si stiano assumendo o siano stati assunti altri farmaci (vedere Sezione 9).

- I segni e i sintomi di uno squilibrio metabolico iperglicemico comprendono sete, aumento della diuresi, presenza di glucosio o corpi chetonici nelle urine, astenia, disidratazione cutanea, arrossamento del viso, perdita dell'appetito, un abbassamento della pressione sanguigna e tachicardia. Una situazione di chetoacidosi può essere presente se si ha dolore addominale, una respirazione profonda e rapida, sonnolenza o perdita di coscienza.

  In alcuni pazienti come quelli in gravi condizioni, ai quali sia stata bruscamente interrotta la terapia con insulina, possono sviluppare iperglicemia in poche ore.

- Occorre controllare la glicemia e l'eventuale presenza di corpi chetonici nelle urine il più presto possibile qualora intervengano sintomi di iperglicemia o chetoacidosi.

- Non appena si creda di essere in tali situazioni occorre contattare il proprio medico. Un'iperglicemia grave od una chetoacidosi dovranno sempre essere trattate da un medico generalmente in ambiente ospedaliero.

8.3 **Cause e sintomi di ipoglicemia**

- L'ipoglicemia può svilupparsi nel caso in cui, per esempio,
  - le dosi di insulina risultino troppo alte rispetto alla reale necessita.
  - dopo una somministrazione, non sia stato consumato il pasto o non si sia mangiato a sufficienza o il cibo contenga una quantità di carboidrati (zucchero o sostanze simili allo zucchero) inferiore a quella normalmente assunta o se, a causa di vomito o diarrea, si perdano carboidrati.
  - si assuma alcool, particolarmente nel caso di piccoli pasti o di digiuno.
  - ci si sottoponga a un esercizio fisico non abituale, aumentato o prolungato.
  - sia intercorso un ricovero per un intervento chirurgico, per una malattia febbrile o per altre patologie od ancora si sia sottoposti ad altri tipi di stress.
  - si stia assumendo o si siano assunti altri farmaci (vedere Sezione 9).

  L'ipoglicemia può inoltre essere legata ad una variazione della funzionalità renale, ad una diminuzione della funzionalità epatica o ad altre patologie, come l'ipotiroidismo. Il rischio di ipoglicemia aumenta quando, ad esempio,
  - si sia all'inizio del trattamento o si stia passando ad un diverso tipo di insulina.
  - si sia ricevuto un trattamento "intensivo" di insulina e quindi i livelli di zucchero nel sangue siano pressoche normali, o si presentino marcate fluttuazioni dei livelli di glucosio ematico.
  - si sia variata l'area di iniezione.

- Un certo tipo di sintomi indica che l'ipoglicemia si sta sviluppando o è già presente. Alcuni di questi indicano un mancato apporto di zucchero a livello cerebrale, altri indicano la reazione dell'organismo ad un abbassamento dello zucchero nel sangue. Occorre saper riconoscere tutti questi sintomi.

  I sintomi che indicano una riduzione di zucchero a livello cerebrale comprendono emicrania, fame insaziabile, nausea, vomito, apatia, sonnolenza, disturbi del sonno, inquietudine, aggressività, difficoltà di concentrazione, riduzione della capacità di reazione, umore depresso, confusione, difficoltà di parola (talvolta afasia), disordini della vista, tremore, paresi, disturbi sensoriali (parestesia), sensazione di formicolio e di intorpidimento della bocca, vertigini, perdita dell'autocontrollo, incapacità di provvedere a sé stessi, convulsioni, perdita della conoscenza. Un'iperglicemia grave può determinare un danno cerebrale permanente in modo particolare in quei pazienti che già soffrono di disturbi circolatori cerebrali. Tuttavia molti pazienti con diabete ben controllato possono manifestare lievi episodi ipoglicemici senza sperimentare alcun grave sintomo neurologico da ipoglicemia.

  I sintomi che caratterizzano la reazione del corpo ad un abbassamento di glucosio ematico comprendono sudorazione, cute umida, ansia, tachicardia, ipertensione, palpitazioni e battito cardiaco irregolare. Se si soffre di stenosi delle coronarie questa alterazione può causare dolore al torace (angina pectoris) ed in casi eccezionali un attacco cardiaco

Spesso i sintomi che caratterizzano la reazione del corpo ad una diminuzione della glicemia si manifestano prima di quelli che si evidenziano in seguito ad una diminuzione della glicemia nel cervello. Spesso questi sintomi precedono quelli neurologici, e più essi sono marcati e maggiore è la diminuzione di glucosio a livello ematico.

- I primi sintomi caratteristici di uno stato di ipoglicemia ("sintomi di allarme") possono variare, essere meno evidenti o addirittura assenti:
  - se si è anziani.
  - dopo un precedente episodio ipoglicemico (ad esempio il giorno prima) o quando l'ipoglicemia si sviluppa gradualmente.
  - quando i livelli di glicemia sono quasi normali o decisamente migliorati (ad esempio dopo un cambiamento dalla insulina animale ad insulina umana).
  - in pazienti con una lunga storia di diabete o nel caso di pazienti affetti da alcune malattie neuropatiche (neuropatia autonomica) causate dal diabete.
  - in pazienti che ricevono contemporaneamente certi altri trattamenti farmacologici (vedere il Sezione 9).

- Se i sintomi di allarme caratteristici si presentano variati, di debole intensità o del tutto assenti, si può sviluppare una grave ipoglicemia (con perdita della coscienza) senza riconoscerla per tempo e chiaramente come in precedenza. Pertanto potreste non avere l'opportunità di intervenire sull'ipoglicemia. Tentate pertanto di avere una buona conoscenza dei vostri sintomi spia dell'ipoglicemia. Controlli glicemici più frequenti possono essere d'aiuto nell'identificare lievi episodi ipoglicemici che potrebbero altrimenti passare inosservati. Occorre, inoltre, evitare tutte quelle situazioni, quali ad esempio la guida dell'automobile, che possono essere rischiose, per voi e per gli altri, a causa dello stato ipoglicemico, fino a quando non si sia presa confidenza nel riconoscere i sintomi spia.

8.4 Cosa è importante fare in uno stato ipoglicemico?

1. Insulina non deve essere somministrata. Assumere immediatamente 10 - 20 g di zucchero, ad esempio glucosio, cubetti di zucchero o una bevanda contenente dolcificanti zuccherini. Attenzione: i dolcificanti artificiali e i generi alimentari contenenti dolcificanti artificiali anziche zucchero (ad esempio bevande dietetiche) non sono di aiuto negli stati ipoglicemici.
2. Inoltre, consumare del cibo che possa causare un rilascio di zucchero nel sangue per un lungo periodo di tempo (ad esempio il pane). Occorre assicurarsi di aver discusso di tutto ciò precedentemente con il proprio medico.
3. Se l'ipoglicemia si ripresenta, assumere nuovamente 10 - 20 g di zucchero.
4. Occorre parlare con il proprio medico appena ci si accorge dell'impossibilità di controllare l'ipoglicemia, o nel caso in cui questa si ripresenti.

Portare con sè sempre almeno 20 g di zucchero.
Se non si è in grado di deglutire o se si perde conoscenza, occorre intervenire con un'iniezione di glucosio o di glucagone (un farmaco che inibisce l'azione dell'insulina). Queste iniezioni sono giustificate anche se non è certo che si sia sviluppata ipoglicemia.

E' opportuno, se possible, controllare la glicemia immediatamente dopo avere assunto dello zucchero per avere conferma se si aveva in corso un episodio ipoglicemico.

8.5 Malattie e lesioni

Se si è malati o si hanno gravi lesioni vi è un rischio di iperglicemia e chetoacidosi, e di ipoglicemia se non ci si alimenta a sufficienza. In tal caso il controllo del diabete può richiedere molta esperienza e nella maggior parte dei casi è necessario l'intervento del medico. E' necessario quindi contattare il proprio medico rapidamente ed inoltre non sospendere il trattamento con l'insulina nonche l'assunzione di carboidrati. E' anche necessario tenere informate le persone che vi circondano del Vostro bisogno di insulina.

8.6 Viaggi

Prima di iniziare un viaggio occorre chiarire con il proprio medico tutte le necessità legate alla terapia diabetica. Queste comprendono: approvvigionamento di insulina nel paese di destinazione, sufficienti riserve di insulina e siringhe, corretta conservazione dell'insulina durante il viaggio, intervallo dei pasti e della somministrazione di insulina, cambiamento del fuso orario secondo le zone geografiche interessate, rischi possibili di contrarre nuove malattie nei paesi visitati.

8.7 Problemi con OptiPen

Quando si utilizza un dispositivo per la somministrazione dell'insulina (come OptiPen), occorre avere a disposizione insulina, siringhe ed aghi nel caso in cui si riscontrino problemi con il dispositivo. Se necessario, si può aspirare l'insulina dalla cartuccia in una siringa per iniezione. Inoltre occorre ricordare che l'insulina nella cartuccia ha una concentrazione di 100 U.I. per ml per cui occorre utilizzare solo quelle siringhe che abbiano questa capacità (100 U.I. per ml).

9. INTERAZIONI
(Insulina ed altri farmaci, insulina ed alcol)

- Alcuni farmaci possono determinare una caduta dei valori di glucosio ematico (rischio di ipoglicemia), altri determinarne un aumento ed altri ancora variare la sua concentrazione in entrambi i sensi. In ogni caso è necessaria una ottimizzazione del dosaggio di insulina. Inoltre, se si sospende un farmaco che tende ad abbassare i valori glicemici, occorre ricordarsi che tali valori tenderanno a risalire; se viceversa si sospende un farmaco che tende ad aumentarli, questi scenderanno, con il rischio di una ipoglicemia.

- E' necessario informare il medico su tutti i farmaci assunti, anche quelli che non richiedono alcuna prescrizione. Chiedere al medico se e come tali farmaci agiscano sulla glicemia e se occorre prendere delle contromisure.

- Vengono di seguito riportati degli esempi di farmaci che interferiscono sulla glicemia o sul riconoscimento dei sintomi spia dell'ipoglicemia:

  I livelli glicemici possono abbassarsi se si assumono altri farmaci per il diabete; ACE inibitori; acido acetilsalicilico e altri salicilati come l'acido para-amminosalicilico (specialmente ad alte dosaggi); amfetamine; steroidi anabolizzanti ed ormoni sessuali maschili; cibenzolina; ciclofosfamide; disopiramide; fenfluramina; fibrati; fluoxetina; guanetidina; ifosfamide; MAO inibitori; pentossifillina; perexilina; fenossibenzamina; fentolamina; propoxifene; somatostatina e analoghi della somatostatina; antibiotici sulfamidici; tetracicline; tritoqualina; trofosfamide.

  I livelli glicemici possono aumentare se si assumono farmaci quali ACTH (corticotropina); barbiturici; corticosteroidi ("cortisone"); danazolo; diazossido; diuretici; doxazosina; epinefrina, salbutamolo, terbutamina ed altri agenti simpatico-mimetici; acido nicotinico (ad alte dosi); estrogeni e progesterone (ad esempio la pillola anticoncezionale); eparina; fenotiazina, fentoina; glucagone; isoniazide; lassativi (dopo uso prolungato); ormoni tiroidei; prazosin; somatotropina.

  I vostri livelli ematici di glucosio possono ridursi o aumentare se assumete clonidina, reserpina e sali di litio. La pentamidina può causare ipoglicemia, a volte seguita da iperglicemia.

  I beta-bloccanti possono aumentare la glicemia. Inoltre se si è ipoglicemici tale situazione può peggiorare poiche i beta-bloccanti riducono le difese naturali che contrastano tale situazione. Oltre ai beta-bloccanti, altri farmaci simpaticolitici (ad esempio clonidina, guanitidina e reserpina) possono ridurre od annullare i segni di allarme di una reazione ipoglicemica.

- L'alcool può causare un aumento della glicemia nel sangue. Inoltre una grande quantità di alcool potrebbe aumentare la possibilità che tale evento si verifichi e determinare la sua intensità. Deve essere tenuto in considerazione il contenuto di zucchero in una bevanda alcolica.

10. GRAVIDANZA ED ALLATTAMENTO

- Occorre informare il proprio medico se si pensa di iniziare una gravidanza o se si è già in gravidanza. Le quantità di insulina richieste variano durante la gravidanza e dopo il parto, e sia stati di iperglicemia, sia di ipoglicemia possono danneggiare il bambino. Pertanto, la vostra glicemia deve essere attentamente controllata particolarmente in questo periodo. Tuttavia non si ha esperienza con l'uso di Insuman Basal in gravidanza.

- Durante l'allattamento potrebbero essere richiesti aggiustamenti del vostro dosaggio insulinico e della vostra dieta.

11. GUIDA DELL'AUTO ED USO DELLE MACCHINE

La capacità di concentrarsi e reagire può mutare a causa di ipoglicemia o iperglicemia e chetoacidosi (vedere Sezioni 8.2 e 8.3). Si possono riscontrare problemi anche per la diminuzione della vista (vedere Sezione 13). Occorre pertanto prestare particolare attenzione in tutte le situazioni che possono esporvi ad un rischio (ad esempio, nella guida di un'auto o nel lavoro con delle macchine).

12. ISTRUZIONI PER L'USO

12.1 Posologia e modo di somministrazione (Quale, quando e come somministrare una dose di Insuman Basal?)

- Il trattamento deve essere iniziato e controllato da un medico. Stabilito lo stile di vita ed eseguiti i tests glicemici, il medico determinerà il tipo di insulina più appropriato, il dosaggio giornaliero necessario, e l'intervallo delle iniezioni.

- La dose di insulina dipende dai valori di glicemia e da come siano pianificati attività fisica e pasti.
  Normalmente Insuman Basal viene iniettata sotto cute 45 - 60 minuti prima di un pasto.

- Il medico offrirà adeguate istruzioni su come e dove iniettare l'insulina. E' bene consultare il medico prima di cambiare la zona di iniezione. Tuttavia per ogni iniezione si può variare la zona di iniezione all'interno dell'area prestabilita per somministrare l'insulina. Il medico inoltre avrà cura di indicare in quali situazioni e con quale frequenza occorre eseguire gli esami ematologici, e se sono necessarie analisi delle urine.

- **Insuman Basal non deve essere iniettato in vena.**
  Il diabete non può essere trattato con insulina per via orale.

- Insuman Basal in cartucce è stata appositamente studiata per essere utilizzata con OptiPen. Occorre familiarizzarsi all'uso di OptiPen e saper come riconoscere i possibili malfunzionamenti e come intervenire se accadessero.

  Si raccomanda di conservare la cartuccia a temperatura ambiente per 1 o 2 ore prima di inserirla nell'OptiPen. Si raccomanda di miscelare bene l'insulina e di controllarla prima di inserirla nell'OptiPen. Successivamente, l'insulina deve essere sempre miscelata molto bene, immediatamente prima di ogni iniezione.

  Questa manovra è fatta meglio se si capovolge la cartuccia o l'OptiPen (con la cartuccia inserita) da parte a parte (almeno 10 volte). Per facilitare la miscelazione, ogni cartuccia contiene tre piccole sfere di metallo.

- Le bolle d'aria devono essere rimosse prima dell'iniezione.

Fare attenzione che nè alcool nè altri disinfettanti contaminino l'insulina. Non miscelare l'insulina con nessun altro medicinale.
Non riutilizzare le cartucce vuote. Le stesse non possono essere nuovamente riempite.
Non aggiungere altre insuline alle cartucce.

12.2 Errori nel dosaggio
(Cosa fare se è stata iniettata troppa insulina o si è dimenticata una dose)

- Se è stata **iniettata troppa insulina**, si può presentare uno stato di ipoglicemia. In generale, per prevenire l'ipoglicemia occorre fare pasti più sostanziosi e controllare la glicemia. Per informazioni sul trattamento dell'ipoglicemia, vedere Sezione 8.4.

- Se è stata **dimenticata una somministrazione** la glicemia tende ad aumentare in modo significativo.

Occorre aver concordato precedentemente con il proprio medico quali misure adottare.

13. EFFETTI INDESIDERATI
(Effetti collaterali)

- Durante il trattamento con insulina, si può verificare uno stato di ipoglicemia (vedere Sezioni 8.3 e 8.4).

- Un notevole miglioramento o peggioramento del controllo glicemico può causare un peggioramento temporaneo della vista. Nei pazienti con retinopatia proliferativa (una malattia degli occhi conseguente al diabete) gravi attacchi ipoglicemici possono essere causa di cecità.

- Nelle aree della cute dove è iniettata insulina, il tessuto adiposo può ridursi o tumefarsi (lipoatrofia e lipoipertrofia). In entrambi i casi, può essere diminuito l'assorbimento locale di insulina. Questo problema può essere ridotto o abolito con la rotazione continua del sito di iniezione all'interno di una determinata area.

- Talvolta si può notare l'arrossamento non specifico e transitorio nel sito di iniezione. Reazioni allergiche (prurito, papule, eritema, indurimento o gonfiore nella o sotto la pelle, o un inconsueto e intenso dolore nel sito di iniezione) sono rare. Tali reazioni di ipersensibilità possono anche diffondersi nell'area circostante il sito di iniezione.
  Le reazioni di ipersensibilità grave sono, comunque, molto rare. Esse possono causare reazioni cutanee sistemiche, edemi della cute e delle mucose, broncospasmo ed ipotensione. In casi eccezionali, tali reazioni di ipersensibilità possono portare ad un collasso cardiocircolatorio e possono costituire un pericolo per la vita.

- La somministrazione di insulina può determinare la formazione di anticorpi anti-insulina (sostanze che agiscono contro l'insulina). Comunque, solo in rari casi la presenza di tali anticorpi renderà necessario un aggiustamento del dosaggio di insulina.

- Un temporaneo aumento di ritenzione idrica nell'organismo può determinare, ad esempio, gonfiore nelle zone del polpaccio e delle anche, in particolare se si è avuto un marcato miglioramento del controllo glicemico.

Occorre parlare con il proprio medico ed il proprio farmacista se compaiono gli effetti indesiderati prima indicati o altri non menzionati o non attesi. Occorre parlare immediatamente con il medico qualora questi effetti siano intensi o si manifestino all'improvviso.

14. CONSERVAZIONE E PERIODO DI VALIDITA'

- La data di scadenza é riportata sull'etichetta esterna e sulla etichetta delle cartucce. Non utilizzare Insuman Basal dopo la data di scadenza. Il medicinale deve essere mantenuto al riparo dalla luce diretta ad una temperatura compresa fra +2°C e ÷ 8°C (ad esempio in frigorifero). L'insulina non deve essere congelata. Occorre assicurarsi che Insuman Basal non sia in contatto diretto con il compartimento congelatore o con pacchi congelati.

- Se le cartucce sono state poste fuori dal frigorifero sia per l'uso (OptiPen) o per essere mantenute di ricambio (solo per un breve periodo), esse possono essere conservate a temperatura fino a +25°C. Tuttavia devono porsi al riparo da una fonte di calore (termosifone) o da luce diretta (sole diretto o lampada). Se mantenute in queste condizioni possono essere conservate per un massimo di 28 giorni, al termine dei quali non devono più essere usate.
  Le cartucce in uso (nell'OptiPen) non devono essere conservate in frigorifero.

- Dopo aver miscelato, il liquido deve apparire uniformemente lattiginoso. Esso non può essere usato se la sospensione rimane chiara o, per esempio, se si formano piccoli grumi, particelle o fiocchi o simili al suo interno o sulla parete o sul fondo della cartuccia.
  In questi casi deve essere utilizzata un'altra cartuccia il cui contenuto abbia un aspetto uniforme.
  Deve essere utilizzata un'altra cartuccia nel caso in cui si noti che il controllo glicemico sia peggiorato in maniera inattesa. Ciò può essere dovuto al fatto che l'insulina abbia perso parte della sua efficacia, ad esempio per una conservazione non corretta (altre cause di un possibile aumento di glicemia si trovano nel Sezione 8.2). Se si pensa di avere dei problemi con l'insulina, occorre parlare con il proprio medico o con il farmacista.

15. DATA DI REDAZIONE DEL PRESENTE FOGLIETTO ILLUSTRATIVO

16. ALTRE INFORMAZIONI

Ricordarsi che il farmaco è strettamente per uso personale. Non può essere dato a nessun altro. Può essere dannoso anche per quei soggetti che hanno gli stessi vostri sintomi.

Tenere il medicinale fuori dalla portata dei bambini.

Questo foglietto illustrativo contiene informazioni importanti su questo farmaco. Il suo testo viene aggiornato continuamente. Si prega di leggere attentamente. In caso di dubbi od ulteriori informazioni, consultare il proprio medico o il proprio farmacista.

1. NOME DEL PRODOTTO

Insuman Basal 40 U.I./ml in fiale
Insulina umana

2. PRINCIPI ATTIVI ED ECCIPIENTI

Principio attivo: Insulina (40 Unità Internazionali [U.I.] per millilitro [ml]).
Eccipienti (altri ingredienti): Protamina solfato, m-cresolo, fenolo, cloruro di zinco, sodio diidrogeno fosfato biidrato, glicerolo, sodio idrossido, acido cloridrico (per l'aggiustamento del pH) , acqua per preparazioni iniettabili.
L'insulina contenuta in Insuman Basal viene fabbricata attraverso la tecnologia del DNA ricombinante ed è identica all'insulina che si trova nel nostro organismo ("insulina umana").
Insuman Basal è una preparazione di insulina con esordio di attività graduale e lunga durata d'azione.
In Insuman Basal l'insulina è presente come fini cristalli di insulina protamina.

3. FORMA FARMACEUTICA E PRESENTAZIONI

Insuman Basal è una sospensione per iniezione sottocutanea o, in casi eccezionali, intramuscolare.
Ogni fiala contiene 10 ml, equivalenti a 400 U.I. di insulina. Sono disponibili confezioni da 1 e da 5 fiale.

4. CATEGORIA FARMACOTERAPEUTICA
(Che cosa è Insuman Basal?)

Insuman Basal viene usato nel trattamento del diabete mellito (una condizione patologica in cui l'organismo non produce abbastanza insulina per controllare i livelli di zucchero nel sangue).

5. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISIONE IN COMMERCIO E PRODUTTORE

Il titolare dell'autorizzazione all'immisione in commercio del prodotto e il produttore è Hoechst AG, D-65926 Frankfurt am Main, Germania.

6. INDICAZIONE TERAPEUTICA
(Per cosa viene impiegato Insuman Basal?)

Insuman Basal viene impiegato nel trattamento del diabete mellito ("diabete").

7. CONTROINDICAZIONI
(Quando e come non deve essere usato Insuman Basal)

- Non iniettatevi la vostra insulina quando sospettate o siete sicuri di avere una ipoglicemia (ipo=bassi livelli di zucchero nel sangue). Inoltre non iniettatevi insulina se avete il sospetto o la certezza di una incipiente ipoglicemia. Testate il vostro glucosio ematico per confermare la ipoglicemia.

- Normalmente non si deve usare o continuare ad usare Insuman Basal se si è allergici all'insulina o a uno degli eccipienti (vedi Sezione 2). Tuttavia, occorre evitare di interrompere bruscamente il trattamento, in quanto tale sospensione potrebbe condurre ad una grave iperglicemia (livelli molto alti di zucchero nel sangue) ed a uno stato di chetoacidosi (accumulo di acido nel sangue in quanto l'organismo sta metabolizzando i grassi anziche lo zucchero). Al contrario, occorre consultare immediatamente un medico che stabilirà la vera natura dell'allergia e potrà consigliarvi su quanto occorre che sia fatto.

- In caso di stenosi dei vasi cerebrali o delle coronarie, od in caso di malattie oculari (la cosiddetta retinopatia proliferativa) il vostro medico potrebbe consigliarvi di evitare di tenere uno stretto controllo glicemico. ciò è per ridurre il rischio di ipoglicemia che potrebbe influire sul vostro cuore, sul vostro cervello e sui vostri occhi.

- Non bisogna iniettare Insuman Basal in una vena (vaso sanguigno). Non bisogna usare questo prodotto in pompe per insulina o altre pompe per infusione; per l'uso con tali apparecchi sono disponibili preparazioni speciali di insulina.

8. SPECIALI AVVERTENZE E PRECAUZIONI

8.1 Generalità

- Attenersi scrupolosamente alle istruzioni che il vostro medico vi ha fornito per il dosaggio dell'insulina, i controlli da eseguire (sul sangue e sulle urine), la dieta e l'attività fisica (lavoro fisico ed esercizio).

  Nel caso di un cambiamento della dieta, dell'attività fisica o della routine quotidiana (ad esempio, in caso di vacanze o di malattia) potrebbe essere necessario un cambiamento nel trattamento e nei controlli da eseguire. In questi casi, consultare il medico. Il medico deve essere immediatamente interpellato se si notano difficolta nel raggiungere un buon controllo della glicemia.

- Quando si inizia il trattamento con Insuman Basal, occorre essere informati sui possibili rischi che diabete e trattamento con insulina comportano. Di questi i più importanti sono:
  - iperglicemia grave e chetoacidosi. Ciò può accadere, ad esempio, quando non si è assunta del tutto insulina oppure se ne è assunta una dose non sufficiente (vedi Sezione 8.2).
  - ipoglicemia. Ciò può accadere, ad esempio, quando si inietta una dose troppo elevata di insulina (vedi Sezione 8.3).

  Il paziente deve essere sempre pronto a rilevare i sintomi che caratterizzano tali condizioni (vedere Sezioni 8.2 e 8.3). Entrambe le situazioni possono risultare pericolose per la vita qualora non siano trattate in modo appropriato o con ritardo. Per questo è necessario sapere come comportarsi se si pensa o si è certi di essere in una delle situazioni precedentemente indicate. In ogni caso si deve contattare il proprio medico.

- Il paziente deve informare i familiari e i colleghi di lavoro della sua condizione di diabetico. Per qualsiasi emergenza dovrebbe portare con sè una carta di identificazione che lo qualifichi come diabetico o informazioni similari.

8.2 Cause e sintomi di iperglicemia

- L'iperglicemia, accompagnata da acidosi, può presentarsi, nei casi in cui:
  - non sia stata iniettata insulina o si sia somministrata una quantità insufficiente od ancora quando questa sia meno efficace (ad esempio, per difettosa conservazione).
  - l'esercizio fisico sia ridotto, oppure si sia in presenza di stress emotivi o fisici, dovuti a trauma, intervento chirurgico, infezione febbrile o altra patologia.
  - si stiano assumendo o siano stati assunti altri farmaci (vedere Sezione 9).

I segni e i sintomi di uno squilibrio metabolico iperglicemico comprendono sete, aumento della diuresi, presenza di glucosio o corpi chetonici nelle urine, astenia, disidratazione cutanea, arrossamento del viso, perdita dell'appetito, un abbassamento della pressione sanguigna e tachicardia. Una situazione di chetoacidosi può essere presente se si ha dolore addominale, una respirazione profonda e rapida, sonnolenza o perdita di coscienza.

- In alcuni pazienti come quelli in gravi condizioni, ai quali sia stata bruscamente interrotta la terapia con insulina, possono sviluppare iperglicemia in poche ore.
- Occorre controllare la glicemia e l'eventuale presenza di corpi chetonici nelle urine il più presto possibile qualora intervengano sintomi di iperglicemia o chetoacidosi.

- Non appena si creda di essere in tali situazioni occorre contattare il proprio medico. Un'iperglicemia grave od una chetoacidosi dovranno sempre essere trattate da un medico generalmente in ambiente ospedaliero.

8.3 **Cause e sintomi di ipoglicemia**

- L'ipoglicemia può svilupparsi nel caso in cui, per esempio,
  - le dosi di insulina risultino troppo alte rispetto alla reale necessità.
  - dopo una somministrazione, non sia stato consumato il pasto o non si sia mangiato a sufficienza o il cibo contenga una quantità di carboidrati (zucchero o sostanze simili allo zucchero) inferiore a quella normalmente assunta o se, a causa di vomito o diarrea, si perdano carboidrati.
  - si assuma alcool, particolarmente nel caso di piccoli pasti o di digiuno.
  - ci si sottoponga a un esercizio fisico non abituale, aumentato o prolungato.
  - sia intercorso un ricovero per un intervento chirurgico, per una malattia febbrile o per altre patologie od ancora si sia sottoposti ad altri tipi di stress.
  - si stia assumendo o si siano assunti altri farmaci (vedere Sezione 9).

L'ipoglicemia può inoltre essere legata ad una variazione della funzionalità renale, ad una diminuzione della funzionalità epatica o ad altre patologie, come l'ipotiroidismo. Il rischio di ipoglicemia aumenta quando, ad esempio,
- si sia all'inizio del trattamento o si stia passando ad un diverso tipo di insulina.
- si sia ricevuto un trattamento "intensivo" di insulina e quindi i livelli di zucchero nel sangue siano pressoche normali, o si presentino marcate fluttuazioni dei livelli di glucosio ematico.
- si sia variata l'area di iniezione.

Un certo tipo di sintomi indica che l'ipoglicemia si sta sviluppando o è già presente. Alcuni di questi indicano un mancato apporto di zucchero a livello cerebrale, altri indicano la reazione dell'organismo ad un abbassamento dello zucchero nel sangue. Occorre saper riconoscere tutti questi sintomi.

I sintomi che indicano una riduzione di zucchero a livello cerebrale comprendono emicrania, fame insaziabile, nausea, vomito, apatia, sonnolenza, disturbi del sonno, inquietudine, aggressività, difficoltà di concentrazione, riduzione della capacità di reazione, umore depresso, confusione, difficoltà di parola (talvolta afasia), disordini della vista, tremore, paresi, disturbi sensoriali (parestesia), sensazione di formicolio e di intorpidimento della bocca, vertigini, perdita dell'autocontrollo, incapacità di provvedere a sè stessi, convulsioni, perdita della conoscenza. Un'iperglicemia grave può determinare un danno cerebrale permanente in modo particolare in quei pazienti che già soffrono di disturbi circolatori cerebrali. Tuttavia molti pazienti con diabete ben controllato possono manifestare lievi episodi ipoglicemici senza sperimentare alcun grave sintomo neurologico da ipoglicemia.

I sintomi che caratterizzano la reazione del corpo ad un abbassamento di glucosio ematico comprendono sudorazione, cute umida, ansia, tachicardia, ipertensione, palpitazioni e battito cardiaco irregolare. Se si soffre di stenosi delle coronarie questa alterazione può causare dolore al torace (angina pectoris) ed in casi eccezionali un attacco cardiaco.

Spesso i sintomi che caratterizzano la reazione del corpo ad una diminuzione della glicemia si manifestano prima di quelli che si evidenziano in seguito ad una diminuzione della glicemia nel cervello. Spesso questi sintomi precedono quelli neurologici, e più essi sono marcati e maggiore è la diminuzione di glucosio a livello ematico.

- I primi sintomi caratteristici di uno stato di ipoglicemia ("sintomi di allarme") possono variare, essere meno evidenti o addirittura assenti:
  - se si è anziani.
  - dopo un precedente episodio ipoglicemico (ad esempio il giorno prima) o quando l'ipoglicemia si sviluppa gradualmente.
  - quando i livelli di glicemia sono quasi normali o decisamente migliorati (ad esempio dopo un cambiamento dalla insulina animale ad insulina umana).
  - in pazienti con una lunga storia di diabete o nel caso di pazienti affetti da alcune malattie neuropatiche (neuropatia autonomica) causate dal diabete.
  - in pazienti che ricevono contemporaneamente certi altri trattamenti farmacologici (vedere il Sezione 9).

- Se i sintomi di allarme caratteristici si presentano variati, di debole intensità o del tutto assenti, si può sviluppare una grave ipoglicemia (con perdita della coscienza) senza riconoscerla per tempo e chiaramente come in precedenza. Pertanto potreste non avere l'opportunità di intervenire sull'ipoglicemia. Tentate pertanto di avere una buona conoscenza dei vostri sintomi spia dell'ipoglicemia. Controlli glicemici più frequenti possono essere d'aiuto nell'identificare lievi episodi ipoglicemici che potrebbero altrimenti passare inosservati. Occorre, inoltre, evitare tutte quelle situazioni, quali ad esempio la guida dell'automobile, che possono essere rischiose, per voi e per gli altri, a causa dello stato ipoglicemico, fino a quando non si sia presa confidenza nel riconoscere i sintomi spia.

8.4 Cosa è importante fare in uno stato ipoglicemico?

1. Insulina non deve essere somministrata. Assumere immediatamente 10 - 20 g di zucchero, ad esempio glucosio, cubetti di zucchero o una bevanda contenente dolcificanti zuccherini. Attenzione: i dolcificanti artificiali e i generi alimentari contenenti dolcificanti artificiali anziche zucchero (ad esempio bevande dietetiche) non sono di aiuto negli stati ipoglicemici.
2. Inoltre, consumare del cibo che possa causare un rilascio di zucchero nel sangue per un lungo periodo di tempo (ad esempio il pane). Occorre assicurarsi di aver discusso di tutto ciò precedentemente con il proprio medico.
3. Se l'ipoglicemia si ripresenta, assumere nuovamente 10 - 20 g di zucchero.
4. Occorre parlare con il proprio medico appena ci si accorge dell'impossibilità di controllare l'ipoglicemia, o nel caso in cui questa si ripresenti.

Portare con sè sempre almeno 20 g di zucchero.
Se non si è in grado di deglutire o se si perde conoscenza, occorre intervenire con un'iniezione di glucosio o di glucagone (un farmaco che inibisce l'azione dell'insulina). Queste iniezioni sono giustificate anche se non è certo che si sia sviluppata ipoglicemia.

E' opportuno, se possible, controllare la glicemia immediatamente dopo avere assunto dello zucchero per avere conferma se si aveva in corso un episodio ipoglicemico.

8.5 Malattie e lesioni

Se si è malati o si hanno gravi lesioni vi è un rischio di iperglicemia e chetoacidosi. e di ipoglicemia se non ci si alimenta a sufficienza. In tal caso il controllo del diabete può richiedere molta esperienza e nella maggior parte dei casi è necessario l'intervento del medico. E' necessario quindi contattare il proprio medico rapidamente ed inoltre non sospendere il trattamento con l'insulina nonche l'assunzione di carboidrati. E' anche necessario tenere informate le persone che vi circondano del Vostro bisogno di insulina.

8.6 Viaggi

Prima di iniziare un viaggio occorre chiarire con il proprio medico tutte le necessità legate alla terapia diabetica. Queste comprendono: approvvigionamento di insulina nel paese di destinazione, sufficienti riserve di insulina e siringhe, corretta conservazione dell'insulina durante il viaggio, intervallo dei pasti e della somministrazione di insulina, cambiamento del fuso orario secondo le zone geografiche interessate, rischi possibili di contrarre nuove malattie nei paesi visitati.

9. INTERAZIONI
(Insulina ed altri farmaci, insulina ed alcol)

- Alcuni farmaci possono determinare una caduta dei valori di glucosio ematico (rischio di ipoglicemia), altri determinarne un aumento ed altri ancora variare la sua concentrazione in entrambi i sensi. In ogni caso è necessaria una ottimizzazione del dosaggio di insulina. Inoltre, se si sospende un farmaco che tende ad abbassare i valori glicemici, occorre ricordarsi che tali valori tenderanno a risalire; se viceversa si sospende un farmaco che tende ad aumentarli, questi scenderanno, con il rischio di una ipoglicemia.

- E' necessario informare il medico su tutti i farmaci assunti, anche quelli che non richiedono alcuna prescrizione. Chiedere al medico se e come tali farmaci agiscano sulla glicemia e se occorre prendere delle contromisure.

- Vengono di seguito riportati degli esempi di farmaci che interferiscono sulla glicemia o sul riconoscimento dei sintomi spia dell'ipoglicemia:

  I livelli glicemici possono abbassarsi se si assumono altri farmaci per il diabete; ACE inibitori; acido acetilsalicilico e altri salicilati come l'acido para-amminosalicilico (specialmente ad alte dosaggi); amfetamine; steroidi anabolizzanti ed ormoni sessuali maschili; cibenzolina; ciclofosfamide; disopiramide; fenfluramina; fibrati; fluoxetina; guanetidina; ifosfamide; MAO inibitori; pentossifillina; perexilina; fenossibenzamina; fentolamina; propoxifene; somatostatina e analoghi della somatostatina; antibiotici sulfamidici; tetracicline; tritoqualina; trofosfamide.

  I livelli glicemici possono aumentare se si assumono farmaci quali ACTH (corticotropina); barbiturici; corticosteroidi ("cortisone"); danazolo; diazossido; diuretici; doxazosina; epinefrina, salbutamolo, terbutamina ed altri agenti simpatico-mimetici; acido nicotinico (ad alte dosi); estrogeni e progesterone (ad esempio la pillola anticoncezionale); eparina; fenotiazina, fentoina; glucagone; isoniazide; lassativi (dopo uso prolungato); ormoni tiroidei; prazosin; somatotropina.

  I vostri livelli ematici di glucosio possono ridursi o aumentare se assumete clonidina, reserpina e sali di litio. La pentamidina può causare ipoglicemia, a volte seguita da iperglicemia.

  I beta-bloccanti possono aumentare la glicemia. Inoltre se si è ipoglicemici tale situazione può peggiorare poiche i beta-bloccanti riducono le difese naturali che contrastano tale situazione. Oltre ai beta-bloccanti, altri farmaci simpaticolitici (ad esempio clonidina, guanitidina e reserpina) possono ridurre od annullare i segni di allarme di una reazione ipoglicemica.

- L'alcool può causare un aumento della glicemia nel sangue. Inoltre una grande quantità di alcool potrebbe aumentare la possibilità che tale evento si verifichi e determinare la sua intensità. Deve essere tenuto in considerazione il contenuto di zucchero in una bevanda alcolica.

10. GRAVIDANZA ED ALLATTAMENTO

- Occorre informare il proprio medico se si pensa di iniziare una gravidanza o se si è già in gravidanza. Le quantità di insulina richieste variano durante la gravidanza e dopo il parto, e sia stati di iperglicemia, sia di ipoglicemia possono danneggiare il bambino. Pertanto, la vostra glicemia deve essere attentamente controllata particolarmente in questo periodo. Tuttavia non si ha esperienza con l'uso di Insuman Basal in gravidanza.

- Durante l'allattamento potrebbero essere richiesti aggiustamenti del vostro dosaggio insulinico e della vostra dieta.

11. GUIDA DELL'AUTO ED USO DELLE MACCHINE

La capacità di concentrarsi e reagire può mutare a causa di ipoglicemia o iperglicemia e chetoacidosi (vedere Sezioni 8.2 e 8.3). Si possono riscontrare problemi anche per la diminuzione della vista (vedere Sezione 13). Occorre pertanto prestare particolare attenzione in tutte le situazioni che possono esporvi ad un rischio (ad esempio, nella guida di un'auto o nel lavoro con delle macchine).

12. ISTRUZIONI PER L'USO

12.1 Posologia e modo di somministrazione
(Quale, quando e come somministrare una dose di Insuman Basal?)

- Il trattamento deve essere iniziato e controllato da un medico. Stabilito lo stile di vita ed eseguiti i tests glicemici, il medico determinera il tipo di insulina più appropriato, il dosaggio giornaliero necessario, e l'intervallo delle iniezioni.

- La dose di insulina dipende dai valori di glicemia e da come siano pianificati attività fisica e pasti.
  Normalmente Insuman Basal viene iniettata sotto cute 45 - 60 minuti prima di un pasto.

- Il medico offrirà adeguate istruzioni su come e dove iniettare l'insulina. E' bene consultare il medico prima di cambiare la zona di iniezione. Tuttavia per ogni iniezione si può variare la zona di iniezione all'interno dell'area prestabilita per somministrare l'insulina. Il medico inoltre avrà cura di indicare in quali situazioni e con quale frequenza occorre eseguire gli esami ematologici, e se sono necessarie analisi delle urine.

- **Insuman Basal non deve essere iniettato in vena.**
  Il diabete non può essere trattato con insulina per via orale.

- Insuman Basal contiene 40 U.I. di insulina per ml. Solo le siringhe adatte per questa concentrazione (40 U.I. per ml) devono essere utilizzate. Le siringhe non devono contenere altri farmaci o loro residui (per esempio: tracce di eparina).

- Prima di aspirare insulina dalla fiala la prima volta, togliere la capsula di protezione in plastica.

- Immediatamente prima di aspirare dalla fiala con la siringa, l'insulina deve essere agitata con cura. Per effettuare questa manovra, occorre ruotare la fiala ponendola in diagonale fra il palmo delle mani. Non agitare vigorosamente le fiale perchè ciò può danneggiare l'insulina e provocare la formazione di schiuma. La schiuma può interferire con la corretta misurazione della dose.

- Le bolle d'aria devono essere rimosse prima dell'iniezione.
  Fare attenzione che nè alcool nè altri disinfettanti contaminino l'insulina. Non miscelare l'insulina con nessun altro medicinale.

- Insuman Basal può essere miscelata con tutte le preparazioni di insulina umana Hoechst. ECCETTO quelle approntate specificatamente per l'utilizzo in pompe per insulina. Inoltre NON si deve miscelare con insuline animali.

- Il medico potrà dirvi se è necessario miscelare insuline umane Hoechst. Se si necessita di una miscela, aspirare l'altra insulina nella siringa prima di Insuman Basal. E' opportuno iniettare subito dopo la miscelazione.
  Non devono essere mescolate insuline a differente concentrazione (ad esempio, 100 U.I. per ml e 40 U.I. per ml).

12.2 Errori nel dosaggio
(Cosa fare se è stata iniettata troppa insulina o si è dimenticata una dose)

- Se è stata **iniettata troppa insulina**, si può presentare uno stato di ipoglicemia. In generale, per prevenire l'ipoglicemia occorre fare pasti più sostanziosi e controllare la glicemia. Per informazioni sul trattamento dell'ipoglicemia, vedere Sezione 8.4.

- Se è stata **dimenticata una somministrazione** la glicemia tende ad aumentare in modo significativo.

Occorre aver concordato precedentemente con il proprio medico quali misure adottare.

13. EFFETTI INDESIDERATI
(Effetti collaterali)

- Durante il trattamento con insulina, si può verificare uno stato di ipoglicemia (vedere Sezioni 8.3 e 8.4).

- Un notevole miglioramento o peggioramento del controllo glicemico può causare un peggioramento temporaneo della vista. Nei pazienti con retinopatia proliferativa (una malattia degli occhi conseguente al diabete) gravi attacchi ipoglicemici possono essere causa di cecità.

- Nelle aree della cute dove è iniettata insulina, il tessuto adiposo può ridursi o tumefarsi (lipoatrofia e lipoipertrofia). In entrambi i casi, può essere diminuito l'assorbimento locale di insulina. Questo problema può essere ridotto o abolito con la rotazione continua del sito di iniezione all'interno di una determinata area.

- Talvolta si può notare l'arrossamento non specifico e transitorio nel sito di iniezione. Reazioni allergiche (prurito, papule, eritema, indurimento o gonfiore nella o sotto la pelle, o un inconsueto e intenso dolore nel sito di iniezione) sono rare. Tali reazioni di ipersensibilità possono anche diffondersi nell'area circostante il sito di iniezione.
  Le reazioni di ipersensibilità grave sono, comunque, molto rare. Esse possono causare reazioni cutanee sistemiche, edemi della cute e delle mucose, broncospasmo ed ipotensione. In casi eccezionali, tali reazioni di ipersensibilità possono portare ad un collasso cardiocirculatorio e possono costituire un pericolo per la vita.

- La somministrazione di insulina può determinare la formazione di anticorpi anti-insulina (sostanze che agiscono contro l'insulina). Comunque, solo in rari casi la presenza di tali anticorpi renderà necessario un aggiustamento del dosaggio di insulina.

- Un temporaneo aumento di ritenzione idrica nell'organismo può determinare, ad esempio, gonfiore nelle zone del polpaccio e delle anche, in particolare se si è avuto un marcato miglioramento del controllo glicemico.

Occorre parlare con il proprio medico ed il proprio farmacista se compaiono gli effetti indesiderati prima indicati o altri non menzionati o non attesi. Occorre parlare immediatamente con il medico qualora questi effetti siano intensi o si manifestino all'improvviso.

14. CONSERVAZIONE E PERIODO DI VALIDITA'

- La data di scadenza é riportata sull'etichetta esterna e sulla etichetta delle fiale. Non utilizzare Insuman Basal dopo la data di scadenza. Il medicinale deve essere mantenuto al riparo dalla luce diretta ad una temperatura compresa fra +2°C e +8°C (ad esempio in frigorifero). L'insulina non deve essere congelata. Occorre assicurarsi che Insuman Basal non sia in contatto diretto con il compartimento congelatore o con pacchi congelati.

- La fiala in uso può essere conservata a temperatura fino a +25°C. Tuttavia essa deve essere mantenuta al riparo da una fonte di calore (termosifone) o da luce diretta (sole diretto o lampada). Se mantenuta in queste condizioni può essere conservata per un massimo di 28 giorni, al termine dei quali non deve più essere usata. E' utile annotare la data del primo utilizzo sull'etichetta.

- Dopo aver miscelato correttamente, la sospensione deve apparire uniformemente lattiginosa. La sospensione non può essere usata nel caso rimanga limpida o se, per esempio, si formano piccoli grumi, particelle o fiocchi o simili al suo interno o sulla parete o sul fondo della fiala.
  In questi casi deve essere utilizzata un'altra fiala il cui contenuto abbia un aspetto uniforme.
  Deve essere utilizzata un'altra fiala nel caso in cui si noti che il controllo glicemico sia peggiorato in maniera inattesa. Ciò può essere dovuto al fatto che l'insulina abbia perso parte della sua efficacia, ad esempio per una conservazione non corretta (altre cause di un possibile aumento di glicemia si trovano nella Sezione 8.2). Se si pensa di avere dei problemi con l'insulina, occorre parlare con il proprio medico o con il farmacista.

15. DATA DI REDAZIONE DEL PRESENTE FOGLIETTO ILLUSTRATIVO

16. ALTRE INFORMAZIONI

Ricordarsi che il farmaco è strettamente per uso personale. Non può essere dato a nessun altro. Può essere dannoso anche per quei soggetti che hanno gli stessi vostri sintomi.

Tenere il medicinale fuori dalla portata dei bambini.

Questo foglietto illustrativo contiene informazioni importanti su questo farmaco. Il suo testo viene aggiornato continuamente. Si prega di leggere attentamente. In caso di dubbi od ulteriori informazioni, consultare il proprio medico o il proprio farmacista.

1. NOME DEL PRODOTTO

Insuman Comb 15 100 U.I./ml in fiale
Insulina umana

2. PRINCIPI ATTIVI ED ECCIPIENTI

Principio attivo: Insulina (100 Unità Internazionali [U.I.] per millilitro [ml]).
Eccipienti (altri ingredienti): Protamina solfato, m-cresolo, fenolo, cloruro di zinco, sodio diidrogeno fosfato biidrato, glicerolo, sodio idrossido, acido cloridrico (per l'aggiustamento del pH) e acqua per preparazioni iniettabili.
L'insulina contenuta in Insuman Comb 15 viene fabbricata attraverso la tecnologia del DNA ricombinante ed è identica all'insulina che si trova nel nostro organismo ("insulina umana").
Insuman Comb 15 è una preparazione di insulina con esordio di attività graduale e lunga durata d'azione.
Il 15% dell'insulina è disciolta in acqua; il rimanente 85% è presente come fini cristalli di insulina protamina.

3. FORMA FARMACEUTICA E PRESENTAZIONI

Insuman Comb 15 è una sospensione per iniezione sottocutanea o, in casi eccezionali, intramuscolare.
Ogni fiala contiene 5 ml, equivalenti a 500 U.I. di insulina. Sono disponibili confezioni da 1 e da 5 fiale.

4. CATEGORIA FARMACOTERAPEUTICA
(Che cosa è Insuman Comb 15?)

Insuman Comb 15 viene usato nel trattamento del diabete mellito (una condizione patologica in cui l'organismo non produce abbastanza insulina per controllare i livelli di zucchero nel sangue).

5. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISIONE IN COMMERCIO E PRODUTTORE

Il titolare dell'autorizzazione all'immisione in commercio del prodotto e il produttore è Hoechst AG, D-65926 Frankfurt am Main, Germania.

6. INDICAZIONE TERAPEUTICA
(Per cosa viene impiegato Insuman Comb 15?)

Insuman Comb 15 viene impiegato nel trattamento del diabete mellito ("diabete").

7. CONTROINDICAZIONI
(Quando e come non deve essere usato Insuman Comb 15)

- Non iniettatevi la vostra insulina quando sospettate o siete sicuri di avere una ipoglicemia (ipo=bassi livelli di zucchero nel sangue). Inoltre non iniettatevi insulina se avete il sospetto o la certezza di una incipiente ipoglicemia. Testate il vostro glucosio ematico per confermare la ipoglicemia.

- Normalmente non si deve usare o continuare ad usare Insuman Comb 15 se si è allergici all'insulina o a uno degli eccipienti (vedi Sezione 2). Tuttavia, occorre evitare di interrompere bruscamente il trattamento, in quanto tale sospensione potrebbe condurre ad una grave iperglicemia (livelli molto alti di zucchero nel sangue) ed a uno stato di chetoacidosi (accumulo di acido nel sangue in quanto l'organismo sta metabolizzando i grassi anziche lo zucchero). Al contrario, occorre consultare immediatamente un medico che stabilirà la vera natura dell'allergia e potrà consigliarvi su quanto occorre che sia fatto.

- In caso di stenosi dei vasi cerebrali o delle coronarie, od in caso di malattie oculari (la cosiddetta retinopatia proliferativa) il vostro medico potrebbe consigliarvi di evitare di tenere uno stretto controllo glicemico. ciò è per ridurre il rischio di ipoglicemia che potrebbe influire sul vostro cuore, sul vostro cervello e sui vostri occhi.

- Non bisogna iniettare Insuman Comb 15 in una vena (vaso sanguigno). Non bisogna usare questo prodotto in pompe per insulina o altre pompe per infusione; per l'uso con tali apparecchi sono disponibili preparazioni speciali di insulina.

8. SPECIALI AVVERTENZE E PRECAUZIONI

8.1 Generalità

- Attenersi scrupolosamente alle istruzioni che il vostro medico vi ha fornito per il dosaggio dell'insulina, i controlli da eseguire (sul sangue e sulle urine), la dieta e l'attività fisica (lavoro fisico ed esercizio).

  Nel caso di un cambiamento della dieta, dell'attività fisica o della routine quotidiana (ad esempio, in caso di vacanze o di malattia) potrebbe essere necessario un cambiamento nel trattamento e nei controlli da eseguire. In questi casi, consultare il medico. Il medico deve essere immediatamente interpellato se si notano difficolta nel raggiungere un buon controllo della glicemia.

- Quando si inizia il trattamento con Insuman Comb 15, occorre essere informati sui possibili rischi che diabete e trattamento con insulina comportano. Di questi i più importanti sono:
  - iperglicemia grave e chetoacidosi. Ciò può accadere, ad esempio, quando non si è assunta del tutto insulina oppure se ne è assunta una dose non sufficiente (vedi Sezione 8.2).
  - ipoglicemia. Ciò può accadere, ad esempio, quando si inietta una dose troppo elevata di insulina (vedi Sezione 8.3).

  Il paziente deve essere sempre pronto a rilevare i sintomi che caratterizzano tali condizioni (vedere Sezioni 8.2 e 8.3). Entrambe le situazioni possono risultare pericolose per la vita qualora non siano trattate in modo appropriato o con ritardo. Per questo è necessario sapere come comportarsi se si pensa o si è certi di essere in una delle situazioni precedentemente indicate. In ogni caso si deve contattare il proprio medico.

- Il paziente deve informare i familiari e i colleghi di lavoro della sua condizione di diabetico. Per qualsiasi emergenza dovrebbe portare con sè una carta di identificazione che lo qualifichi come diabetico o informazioni similari.

8.2 Cause e sintomi di iperglicemia

- L'iperglicemia, accompagnata da acidosi, può presentarsi, nei casi in cui:
  - non sia stata iniettata insulina o si sia somministrata una quantità insufficiente od ancora quando questa sia meno efficace (ad esempio, per difettosa conservazione).
    l'esercizio fisico sia ridotto, oppure si sia in presenza di stress emotivi o fisici, dovuti a trauma, intervento chirurgico, infezione febbrile o altra patologia.
  - si stiano assumendo o siano stati assunti altri farmaci (vedere Sezione 9).

- I segni e i sintomi di uno squilibrio metabolico iperglicemico comprendono sete, aumento della diuresi, presenza di glucosio o corpi chetonici nelle urine, astenia, disidratazione cutanea, arrossamento del viso, perdita dell'appetito, un abbassamento della pressione sanguigna e tachicardia. Una situazione di chetoacidosi può essere presente se si ha dolore addominale, una respirazione profonda e rapida, sonnolenza o perdita di coscienza.

- In alcuni pazienti come quelli in gravi condizioni, ai quali sia stata bruscamente interrotta la terapia con insulina, possono sviluppare iperglicemia in poche ore.

- Occorre controllare la glicemia e l'eventuale presenza di corpi chetonici nelle urine il più presto possibile qualora intervengano sintomi di iperglicemia o chetoacidosi.

- Non appena si creda di essere in tali situazioni occorre contattare il proprio medico. Un'iperglicemia grave od una chetoacidosi dovranno sempre essere trattate da un medico generalmente in ambiente ospedaliero.

8.3 Cause e sintomi di ipoglicemia

- L'ipoglicemia può svilupparsi nel caso in cui, per esempio,
  - le dosi di insulina risultino troppo alte rispetto alla reale necessita.
  - dopo una somministrazione, non sia stato consumato il pasto o non si sia mangiato a sufficienza o il cibo contenga una quantità di carboidrati (zucchero o sostanze simili allo zucchero) inferiore a quella normalmente assunta o se, a causa di vomito o diarrea, si perdano carboidrati.
  - si assuma alcool, particolarmente nel caso di piccoli pasti o di digiuno.
  - ci si sottoponga a un esercizio fisico non abituale, aumentato o prolungato.
  - sia intercorso un ricovero per un intervento chirurgico, per una malattia febbrile o per altre patologie od ancora si sia sottoposti ad altri tipi di stress.
  - si stia assumendo o si siano assunti altri farmaci (vedere Sezione 9).

  L'ipoglicemia può inoltre essere legata ad una variazione della funzionalità renale, ad una diminuzione della funzionalità epatica o ad altre patologie,.come l'ipotiroidismo. Il rischio di ipoglicemia aumenta quando, ad esempio,
  - si sia all'inizio del trattamento o si stia passando ad un diverso tipo di insulina.
  - si sia ricevuto un trattamento "intensivo" di insulina e quindi i livelli di zucchero nel sangue siano pressoche normali, o si presentino marcate fluttuazioni dei livelli di glucosio ematico.
  - si sia variata l'area di iniezione.

- Un certo tipo di sintomi indica che l'ipoglicemia si sta sviluppando o è già presente. Alcuni di questi indicano un mancato apporto di zucchero a livello-cerebrale, altri indicano la reazione dell'organismo ad un abbassamento dello zucchero nel sangue. Occorre saper riconoscere tutti questi sintomi.

  I .sintomi che indicano una riduzione di zucchero a livello cerebrale comprendono emicrania, fame insaziabile, nausea, vomito, apatia, sonnolenza, disturbi del sonno, inquietudine, aggressività, difficoltà di concentrazione, riduzione della capacità di reazione, umore depresso, confusione, difficoltà di parola (talvolta afasia), disordini della vista, tremore, paresi, disturbi sensoriali (parestesia), sensazione di formicolio e di intorpidimento: della bocca, vertigini, perdita dell'autocontrollo, incapacità di provvedere a sè stessi, convulsioni, perdita della conoscenza. Un'iperglicemia grave può determinare un danno cerebrale permanente in modo particolare in quei pazienti che già soffrono di disturbi circolatori cerebrali. Tuttavia molti pazienti con diabete ben controllato possono manifestare lievi episodi ipoglicemici senza sperimentare alcun grave sintomo neurologico da ipoglicemia.

  I sintomi che caratterizzano la reazione del corpo ad un abbassamento di glucosio ematico comprendono sudorazione, cute umida, ansia, tachicardia, ipertensione, palpitazioni e battito cardiaco irregolare. Se si soffre di stenosi delle coronarie questa alterazione può causare dolore al torace (angina pectoris) ed in casi eccezionali un attacco cardiaco.

Spesso i sintomi che caratterizzano la reazione del corpo ad una diminuzione della glicemia si manifestano prima di quelli che si evidenziano in seguito ad una diminuzione della glicemia nel cervello. Spesso questi sintomi precedono quelli neurologici, e più essi sono marcati e maggiore è la diminuzione di glucosio a livello ematico.

- I primi sintomi caratteristici di uno stato di ipoglicemia ("sintomi di allarme") possono variare, essere meno evidenti o addirittura assenti:
  - se si è anziani.
  - dopo un precedente episodio ipoglicemico (ad esempio il giorno prima) o quando l'ipoglicemia si sviluppa gradualmente.
  - quando i livelli di glicemia sono quasi normali o decisamente migliorati (ad esempio dopo un cambiamento dalla insulina animale ad insulina umana).
  - in pazienti con una lunga storia di diabete o nel caso di pazienti affetti da alcune malattie neuropatiche (neuropatia autonomica) causate dal diabete.
  - in pazienti che ricevono contemporaneamente certi altri trattamenti farmacologici (vedere il Sezione 9).

- Se i sintomi di allarme caratteristici si presentano variati, di debole intensità o del tutto assenti, si può sviluppare una grave ipoglicemia (con perdita della coscienza) senza riconoscerla per tempo e chiaramente come in precedenza. Pertanto potreste non avere l'opportunità di intervenire sull'ipoglicemia. Tentate pertanto di avere una buona conoscenza dei vostri sintomi spia dell'ipoglicemia. Controlli glicemici più frequenti possono essere d'aiuto nell'identificare lievi episodi ipoglicemici che potrebbero altrimenti passare inosservati. Occorre, inoltre, evitare tutte quelle situazioni, quali ad esempio la guida dell'automobile, che possono essere rischiose, per voi e per gli altri, a causa dello stato ipoglicemico, fino a quando non si sia presa confidenza nel riconoscere i sintomi spia.

8.4 Cosa è importante fare in uno stato ipoglicemico?

1. Insulina non deve essere somministrata. Assumere immediatamente 10 - 20 g di zucchero, ad esempio glucosio, cubetti di zucchero o una bevanda contenente dolcificanti zuccherini. Attenzione: i dolcificanti artificiali e i generi alimentari contenenti dolcificanti artificiali anziche zucchero (ad esempio bevande dietetiche) non sono di aiuto negli stati ipoglicemici.
2. Inoltre, consumare del cibo che possa causare un rilascio di zucchero nel sangue per un lungo periodo di tempo (ad esempio il pane). Occorre assicurarsi di aver discusso di tutto ciò precedentemente con il proprio medico.
3. Se l'ipoglicemia si ripresenta, assumere nuovamente 10 - 20 g di zucchero.
4. Occorre parlare con il proprio medico appena ci si accorge dell'impossibilità di controllare l'ipoglicemia, o nel caso in cui questa si ripresenti.

Portare con sè sempre almeno 20 g di zucchero.
Se non si è in grado di deglutire o se si perde conoscenza, occorre intervenire con un'iniezione di glucosio o di glucagone (un farmaco che inibisce l'azione dell'insulina). Queste iniezioni sono giustificate anche se non è certo che si sia sviluppata ipoglicemia.

E' opportuno, se possible, controllare la glicemia immediatamente dopo avere assunto dello zucchero per avere conferma se si aveva in corso un episodio ipoglicemico.

8.5 Malattie e lesioni

Se si è malati o si hanno gravi lesioni vi è un rischio di iperglicemia e chetoacidosi, e di ipoglicemia se non ci si alimenta a sufficienza. In tal caso il controllo del diabete può richiedere molta esperienza e nella maggior parte dei casi è necessario l'intervento del medico. E' necessario quindi contattare il proprio medico rapidamente ed inoltre non sospendere il trattamento con l'insulina nonche l'assunzione di carboidrati. E' anche necessario tenere informate le persone che vi circondano del Vostro bisogno di insulina.

8.6 Viaggi

Prima di iniziare un viaggio occorre chiarire con il proprio medico tutte le necessità legate alla terapia diabetica. Queste comprendono: approvvigionamento di insulina nel paese di destinazione, sufficienti riserve di insulina e siringhe, corretta conservazione dell'insulina durante il viaggio, intervallo dei pasti e della somministrazione di insulina, cambiamento del fuso orario secondo le zone geografiche interessate, rischi possibili di contrarre nuove malattie nei paesi visitati.

9. INTERAZIONI
(Insulina ed altri farmaci, insulina ed alcol)

- Alcuni farmaci possono determinare una caduta dei valori di glucosio ematico (rischio di ipoglicemia), altri determinarne un aumento ed altri ancora variare la sua concentrazione in entrambi i sensi. In ogni caso è necessaria una ottimizzazione del dosaggio di insulina. Inoltre, se si sospende un farmaco che tende ad abbassare i valori glicemici, occorre ricordarsi che tali valori tenderanno a risalire; se viceversa si sospende un farmaco che tende ad aumentarli, questi scenderanno, con il rischio di una ipoglicemia.

- E' necessario informare il medico su tutti i farmaci assunti, anche quelli che non richiedono alcuna prescrizione. Chiedere al medico se e come tali farmaci agiscano sulla glicemia e se occorre prendere delle contromisure.

- Vengono di seguito riportati degli esempi di farmaci che interferiscono sulla glicemia o sul riconoscimento dei sintomi spia dell'ipoglicemia:

  I livelli glicemici possono abbassarsi se si assumono altri farmaci per il diabete: ACE inibitori; acido acetilsalicilico e altri salicilati come l'acido para-amminosalicilico (specialmente ad alte dosaggi); amfetamine; steroidi anabolizzanti ed ormoni sessuali maschili; cibenzolina; ciclofosfamide; disopiramide; fenfluramina; fibrati; fluoxetina: guanetidina; ifosfamide; MAO inibitori; pentossifillina; perexilina; fenossibenzamina: fentolamina; propoxifene; somatostatina e analoghi della somatostatina; antibiotici sulfamidici; tetracicline; tritoqualina; trofosfamide.

- I livelli glicemici possono aumentare se si assumono farmaci quali ACTH (corticotropina): barbiturici; corticosteroidi ("cortisone"); danazolo; diazossido; diuretici; doxazosina: epinefrina, salbutamolo, terbutamina ed altri agenti simpatico-mimetici; acido nicotinico (ad alte dosi); estrogeni e progesterone (ad esempio la pillola anticoncezionale): eparina: fenotiazina, fentoina; glucagone; isoniazide; lassativi (dopo uso prolungato): ormoni tiroidei; prazosin; somatotropina.

  I vostri livelli ematici di glucosio possono ridursi o aumentare se assumete clonidina. reserpina e sali di litio. La pentamidina può causare ipoglicemia, a volte seguita da iperglicemia.

  I beta-bloccanti possono aumentare la glicemia. Inoltre se si è ipoglicemici tale situazione può peggiorare poiche i beta-bloccanti riducono le difese naturali che contrastano tale situazione. Oltre ai beta-bloccanti, altri farmaci simpaticolitici (ad esempio clonidina. guanitidina e reserpina) possono ridurre od annullare i segni di allarme di una reazione ipoglicemica.

- L'alcool può causare un aumento della glicemia nel sangue. Inoltre una grande quantità di alcool potrebbe aumentare la possibilità che tale evento si verifichi e determinare la sua intensità. Deve essere tenuto in considerazione il contenuto di zucchero in una bevanda alcolica.

10. GRAVIDANZA ED ALLATTAMENTO

- Occorre informare il proprio medico se si pensa di iniziare una gravidanza o se si è già in gravidanza. Le quantità di insulina richieste variano durante la gravidanza e dopo il parto, e sia stati di iperglicemia, sia di ipoglicemia possono danneggiare il bambino. Pertanto, la vostra glicemia deve essere attentamente controllata particolarmente in questo periodo. Tuttavia non si ha esperienza con l'uso di Insuman Comb 15 in gravidanza.

- Durante l'allattamento potrebbero essere richiesti aggiustamenti del vostro dosaggio insulinico e della vostra dieta.

11. GUIDA DELL'AUTO ED USO DELLE MACCHINE

La capacità di concentrarsi e reagire può mutare a causa di ipoglicemia o iperglicemia e chetoacidosi (vedere Sezioni 8.2 e 8.3). Si possono riscontrare problemi anche per la diminuzione della vista (vedere Sezione 13). Occorre pertanto prestare particolare attenzione in tutte le situazioni che possono esporvi ad un rischio (ad esempio, nella guida di un'auto o nel lavoro con delle macchine).

12. ISTRUZIONI PER L'USO

12.1 Posologia e modo di somministrazione
(Quale, quando e come somministrare una dose di Insuman Comb 15?)

- Il trattamento deve essere iniziato e controllato da un medico. Stabilito lo stile di vita ed eseguiti i tests glicemici, il medico determinera il tipo di insulina più appropriato, il dosaggio giornaliero necessario, e l'intervallo delle iniezioni.

- La dose di insulina dipende dai valori di glicemia e da come siano pianificati attività fisica e pasti.
  Normalmente Insuman Comb 15 viene iniettata sotto cute 30 - 45 minuti prima di un pasto.

- Il medico offrirà adeguate istruzioni su come e dove iniettare l'insulina. E' bene consultare il medico prima di cambiare la zona di iniezione. Tuttavia per ogni iniezione si può variare la zona di iniezione all'interno dell'area prestabilita per somministrare l'insulina. Il medico inoltre avrà cura di indicare in quali situazioni e con quale frequenza occorre eseguire gli esami ematologici, e se sono necessarie analisi delle urine.

- **Insuman Comb 15 non deve essere iniettato in vena.**
  Il diabete non può essere trattato con insulina per via orale.

- Insuman Comb 15 contiene 100 U.I. di insulina per ml. Solo le siringhe adatte per questa concentrazione (100 U.I. per ml) devono essere utilizzate. Le siringhe non devono contenere altri farmaci o loro residui (per esempio: tracce di eparina).

- Prima di aspirare insulina dalla fiala la prima volta, togliere la capsula di protezione in plastica.

- Immediatamente prima di aspirare dalla fiala con la siringa, l'insulina deve essere agitata con cura. Per effettuare questa manovra, occorre ruotare la fiala ponendola in diagonale fra il palmo delle mani. Non agitare vigorosamente le fiale perchè ciò può danneggiare l'insulina e provocare la formazione di schiuma. La schiuma può interferire con la corretta misurazione della dose.

- Le bolle d'aria devono essere rimosse prima dell'iniezione.
  Fare attenzione che nè alcool nè altri disinfettanti contaminino l'insulina. Non miscelare l'insulina con nessun altro medicinale.

- Insuman Comb 15 può essere miscelata con tutte le preparazioni di insulina umana Hoechst, ECCETTO quelle approntate specificatamente per l'utilizzo in pompe per insulina. Inoltre NON si dève miscelare con insuline animali.

- Il medico potrà dirvi se è necessario miscelare insuline umane Hoechst. Se si necessita di una miscela, aspirare l'altra insulina nella siringa prima di Insuman Comb 15. E' opportuno iniettare subito dopo la miscelazione.
  Non devono essere mescolate insuline a differente concentrazione (ad esempio, 100 U.I. per ml e 40 U.I. per ml).

12.2 Errori nel dosaggio
(Cosa fare se è stata iniettata troppa insulina o si è dimenticata una dose)

- Se è stata **iniettata troppa insulina**, si può presentare uno stato di ipoglicemia. In generale, per prevenire l'ipoglicemia occorre fare pasti più sostanziosi e controllare la glicemia. Per informazioni sul trattamento dell'ipoglicemia, vedere Sezione 8.4.

- Se è stata **dimenticata una somministrazione** la glicemia tende ad aumentare in modo significativo.

Occorre aver concordato precedentemente con il proprio medico quali misure adottare.

13. EFFETTI INDESIDERATI
(Effetti collaterali)

- Durante il trattamento con insulina, si può verificare uno stato di ipoglicemia (vedere Sezioni 8.3 e 8.4).

- Un notevole miglioramento o peggioramento del controllo glicemico può causare un peggioramento temporaneo della vista. Nei pazienti con retinopatia proliferativa (una malattia degli occhi conseguente al diabete) gravi attacchi ipoglicemici possono essere causa di cecità.

- Nelle aree della cute dove è iniettata insulina, il tessuto adiposo può ridursi o tumefarsi (lipoatrofia e lipoipertrofia). In entrambi i casi, può essere diminuito l'assorbimento locale di insulina. Questo problema può essere ridotto o abolito con la rotazione continua del sito di iniezione all'interno di una determinata area.

- Talvolta si può notare l'arrossamento non specifico e transitorio nel sito di iniezione. Reazioni allergiche (prurito, papule, eritema, indurimento o gonfiore nella o sotto la pelle, o un inconsueto e intenso dolore nel sito di iniezione) sono rare. Tali reazioni di ipersensibilità possono anche diffondersi nell'area circostante il sito di iniezione.
  Le reazioni di ipersensibilità grave sono, comunque, molto rare. Esse possono causare reazioni cutanee sistemiche, edemi della cute e delle mucose, broncospasmo ed ipotensione. In casi eccezionali, tali reazioni di ipersensibilità possono portare ad un collasso cardiocircolatorio e possono costituire un pericolo per la vita.

- La somministrazione di insulina può determinare la formazione di anticorpi anti-insulina (sostanze che agiscono contro l'insulina). Comunque, solo in rari casi la presenza di tali anticorpi renderà necessario un aggiustamento del dosaggio di insulina.

- Un temporaneo aumento di ritenzione idrica nell'organismo può determinare, ad esempio, gonfiore nelle zone del polpaccio e delle anche, in particolare se si è avuto un marcato miglioramento del controllo glicemico.

Occorre parlare con il proprio medico ed il proprio farmacista se compaiono gli effetti indesiderati prima indicati o altri non menzionati o non attesi. Occorre parlare immediatamente con il medico qualora questi effetti siano intensi o si manifestino all'improvviso.

14. CONSERVAZIONE E PERIODO DI VALIDITA'

- La data di scadenza é riportata sull'etichetta esterna e sulla etichetta delle fiale. Non utilizzare Insuman Comb 15 dopo la data di scadenza. Il medicinale deve essere mantenuto al riparo dalla luce diretta ad una temperatura compresa fra + 2°C e + 8°C (ad esempio in frigorifero). L'insulina non deve essere congelata. Occorre assicurarsi che Insuman Comb 15 non sia in contatto diretto con il compartimento congelatore o con pacchi congelati.

- La fiala in uso può essere conservata a temperatura fino a + 25°C. Tuttavia essa deve essere mantenuta al riparo da una fonte di calore (termosifone) o da luce diretta (sole diretto o lampada). Se mantenuta in queste condizioni può essere conservata per un massimo di 28 giorni, al termine dei quali non deve più essere usata. E' utile annotare la data del primo utilizzo sull'etichetta.

- Dopo aver miscelato correttamente, la sospensione deve apparire uniformemente lattiginosa. La sospensione non può essere usata nel caso rimanga limpida o se, per esempio, si formano piccoli grumi, particelle o fiocchi o simili al suo interno o sulla parete o sul fondo della fiala.
  In questi casi deve essere utilizzata un'altra fiala il cui contenuto abbia un aspetto uniforme.
  Deve essere utilizzata un'altra fiala nel caso in cui si noti che il controllo glicemico sia peggiorato in maniera inattesa. Ciò può essere dovuto al fatto che l'insulina abbia perso parte della sua efficacia, ad esempio per una conservazione non corretta (altre cause di un possibile aumento di glicemia si trovano nella Sezione 8.2). Se si pensa di avere dei problemi con l'insulina, occorre parlare con il proprio medico o con il farmacista.

15. DATA DI REDAZIONE DEL PRESENTE FOGLIETTO ILLUSTRATIVO

16. ALTRE INFORMAZIONI

Ricordarsi che il farmaco è strettamente per uso personale. Non può essere dato a nessun altro. Può essere dannoso anche per quei soggetti che hanno gli stessi vostri sintomi.

Tenere il medicinale fuori dalla portata dei bambini.

Questo foglietto illustrativo contiene informazioni importanti su questo farmaco. Il suo testo viene aggiornato continuamente. Si prega di leggere attentamente. In caso di dubbi od ulteriori informazioni, consultare il proprio medico o il proprio farmacista.

1. NOME DEL PRODOTTO

Insuman Comb 15 100 U.I./ml in cartucce
Insulina umana

2. PRINCIPI ATTIVI ED ECCIPIENTI

Principio attivo: Insulina (100 Unità Internazionali [U.I.] per millilitro [ml]).
Eccipienti (altri ingredienti): Protamina solfato, m-cresolo, fenolo, cloruro di zinco, sodio diidrogeno fosfato biidrato, glicerolo, sodio idrossido, acido cloridrico (per l'aggiustamento del pH) e acqua per preparazioni iniettabili.
L'insulina contenuta in Insuman Comb 15 viene fabbricata attraverso la tecnologia del DNA ricombinante ed è identica all'insulina che si trova nel nostro organismo ("insulina umana").
Insuman Comb 15 è una preparazione di insulina con esordio di attività graduale e lunga durata d'azione.
Il 15% dell'insulina è disciolta in acqua; il rimanente 85% è presente come fini cristalli di insulina protamina.

3. FORMA FARMACEUTICA E PRESENTAZIONI

Insuman Comb 15 è una sospensione per iniezione sottocutanea o, in casi eccezionali, intramuscolare.
Essa si presenta in cartucce appositamente studiate per essere usate con ®OptiPen (un sistema di iniezione pronto all'uso). Ogni cartuccia contiene 3 ml, equivalenti a 300 U.I. di insulina. Una confezione tipo contiene 5 cartucce.

4. CATEGORIA FARMACOTERAPEUTICA
(Che cosa è Insuman Comb 15?)

Insuman Comb 15 viene usato nel trattamento del diabete mellito (una condizione patologica in cui l'organismo non produce abbastanza insulina per controllare i livelli di zucchero nel sangue).

5. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO E PRODUTTORE

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio del prodotto e il produttore è Hoechst AG, D-65926 Frankfurt am Main, Germania.

6. INDICAZIONE TERAPEUTICA
(Per cosa viene impiegato Insuman Comb 15?)

Insuman Comb 15 viene impiegato nel trattamento del diabete mellito ("diabete").

7. CONTROINDICAZIONI
(Quando e come non deve essere usato Insuman Comb 15)

- Non iniettatevi la vostra insulina quando sospettate o siete sicuri di avere una ipoglicemia (ipo=bassi livelli di zucchero nel sangue). Inoltre non iniettatevi insulina se avete il sospetto o la certezza di una incipiente ipoglicemia. Testate il vostro glucosio ematico per confermare la ipoglicemia.

- Normalmente non si deve usare o continuare ad usare Insuman Comb 15 se si è allergici all'insulina o a uno degli eccipienti (vedi Sezione 2). Tuttavia, occorre evitare di interrompere bruscamente il trattamento, in quanto tale sospensione potrebbe condurre ad una grave iperglicemia (livelli molto alti di zucchero nel sangue) ed a uno stato di chetoacidosi (accumulo di acido nel sangue in quanto l'organismo sta metabolizzando i grassi anziche lo zucchero). Al contrario, occorre consultare immediatamente un medico che stabilirà la vera natura dell'allergia e potrà consigliarvi su quanto occorre che sia fatto.

- In caso di stenosi dei vasi cerebrali o delle coronarie, od in caso di malattie oculari (la cosiddetta retinopatia proliferativa) il vostro medico potrebbe consigliarvi di evitare di tenere uno stretto controllo glicemico. ciò è per ridurre il rischio di ipoglicemia che potrebbe influire sul vostro cuore, sul vostro cervello e sui vostri occhi.

- Non bisogna iniettare Insuman Comb 15 in una vena (vaso sanguigno). Non bisogna usare questo prodotto in pompe per insulina o altre pompe per infusione; per l'uso con tali apparecchi sono disponibili preparazioni speciali di insulina.

8. SPECIALI AVVERTENZE E PRECAUZIONI

8.1 Generalità

- Attenersi scrupolosamente alle istruzioni che il vostro medico vi ha fornito per il dosaggio dell'insulina, i controlli da eseguire (sul sangue e sulle urine), la dieta e l'attività fisica (lavoro fisico ed esercizio).

  Nel caso di un cambiamento della dieta, dell'attività fisica o della routine quotidiana (ad esempio, in caso di vacanze o di malattia) potrebbe essere necessario un cambiamento nel trattamento e nei controlli da eseguire. In questi casi, consultare il medico. Il medico deve essere immediatamente interpellato se si notano difficolta nel raggiungere un buon controllo della glicemia.

- Quando si inizia il trattamento con Insuman Comb 15, occorre essere informati sui possibili rischi che diabete e trattamento con insulina comportano. Di questi i più importanti sono:
  - iperglicemia grave e chetoacidosi. Ciò può accadere, ad esempio, quando non si è assunta del tutto insulina oppure se ne è assunta una dose non sufficiente (vedi Sezione 8.2).
  - ipoglicemia. Ciò può accadere, ad esempio, quando si inietta una dose troppo elevata di insulina (vedi Sezione 8.3).

  Il paziente deve essere sempre pronto a rilevare i sintomi che caratterizzano tali condizioni (vedere Sezioni 8.2 e 8.3). Entrambe le situazioni possono risultare pericolose per la vita qualora non siano trattate in modo appropriato o con ritardo. Per questo è necessario sapere come comportarsi se si pensa o si è certi di essere in una delle situazioni precedentemente indicate. In ogni caso si deve contattare il proprio medico.

- Il paziente deve informare i familiari e i colleghi di lavoro della sua condizione di diabetico. Per qualsiasi emergenza dovrebbe portare con sè una carta di identificazione che lo qualifichi come diabetico o informazioni similari.

8.2 Cause e sintomi di iperglicemia

- L'iperglicemia, accompagnata da acidosi, può presentarsi, nei casi in cui:
  - non sia stata iniettata insulina o si sia somministrata una quantità insufficiente od ancora quando questa sia meno efficace (ad esempio. per difettosa conservazione).
  - quando il sistema di iniezione pronto all'uso (OptiPen) non funziona bene.
  - l'esercizio fisico sia ridotto, oppure si sia in presenza di stress emotivi o fisici. dovuti a trauma, intervento chirurgico, infezione febbrile o altra patologia.
  - si stiano assumendo o siano stati assunti altri farmaci (vedere Sezione 9).

- I segni e i sintomi di uno squilibrio metabolico iperglicemico comprendono sete, aumento della diuresi, presenza di glucosio o corpi chetonici nelle urine, astenia, disidratazione cutanea, arrossamento del viso, perdita dell'appetito, un abbassamento della pressione sanguigna e tachicardia. Una situazione di chetoacidosi può essere presente se si ha dolore addominale, una respirazione profonda e rapida, sonnolenza o perdita di coscienza.

- In alcuni pazienti come quelli in gravi condizioni, ai quali sia stata bruscamente interrotta la terapia con insulina, possono sviluppare iperglicemia in poche ore.

- Occorre controllare la glicemia e l'eventuale presenza di corpi chetonici nelle urine il più presto possibile qualora intervengano sintomi di iperglicemia o chetoacidosi.

- Non appena si creda di essere in tali situazioni occorre contattare il proprio medico. Un'iperglicemia grave od una chetoacidosi dovranno sempre essere trattate da un medico generalmente in ambiente ospedaliero.

8.3 Cause e sintomi di ipoglicemia

- L'ipoglicemia può svilupparsi nel caso in cui, per esempio,
  - le dosi di insulina risultino troppo alte rispetto alla reale necessita.
  - dopo una somministrazione, non sia stato consumato il pasto o non si sia mangiato a sufficienza o il cibo contenga una quantità di carboidrati (zucchero o sostanze simili allo zucchero) inferiore a quella normalmente assunta o se, a causa di vomito o diarrea, si perdano carboidrati.
  - si assuma alcool, particolarmente nel caso di piccoli pasti o di digiuno.
  - ci si sottoponga a un esercizio fisico non abituale, aumentato o prolungato.
  - sia intercorso un ricovero per un intervento chirurgico, per una malattia febbrile o per altre patologie od ancora si sia sottoposti ad altri tipi di stress.
  - si stia assumendo o si siano assunti altri farmaci (vedere Sezione 9).

  L'ipoglicemia può inoltre essere legata ad una variazione della funzionalità renale, ad una diminuzione della funzionalità epatica o ad altre patologie, come l'ipotiroidismo. Il rischio di ipoglicemia aumenta quando, ad esempio,
  - si sia all'inizio del trattamento o si stia passando ad un diverso tipo di insulina.
  - si sia ricevuto un trattamento "intensivo" di insulina e quindi i livelli di zucchero nel sangue siano pressoche normali, o si presentino marcate fluttuazioni dei livelli di glucosio ematico.
  - si sia variata l'area di iniezione.

- Un certo tipo di sintomi indica che l'ipoglicemia si sta sviluppando o è già presente. Alcuni di questi indicano un mancato apporto di zucchero a livello cerebrale, altri indicano la reazione dell'organismo ad un abbassamento dello zucchero nel sangue. Occorre saper riconoscere tutti questi sintomi.

  I sintomi che indicano una riduzione di zucchero a livello cerebrale comprendono emicrania, fame insaziabile, nausea, vomito, apatia, sonnolenza, disturbi del sonno, inquietudine, aggressività, difficoltà di concentrazione, riduzione della capacità di reazione, umore depresso, confusione, difficoltà di parola (talvolta afasia), disordini della vista, tremore, paresi, disturbi sensoriali (parestesia), sensazione di formicolio e di intorpidimento della bocca, vertigini, perdita dell'autocontrollo, incapacità di provvedere a sè stessi, convulsioni, perdita della conoscenza. Un'iperglicemia grave può determinare un danno cerebrale permanente in modo particolare in quei pazienti che già soffrono di disturbi circolatori cerebrali. Tuttavia molti pazienti con diabete ben controllato possono manifestare lievi episodi ipoglicemici senza sperimentare alcun grave sintomo neurologico da ipoglicemia.

  I sintomi che caratterizzano la reazione del corpo ad un abbassamento di glucosio ematico comprendono sudorazione, cute umida, ansia, tachicardia, ipertensione, palpitazioni e battito cardiaco irregolare. Se si soffre di stenosi delle coronarie questa alterazione può causare dolore al torace (angina pectoris) ed in casi eccezionali un attacco cardiaco.

Spesso i sintomi che caratterizzano la reazione del corpo ad una diminuzione della glicemia si manifestano prima di quelli che si evidenziano in seguito ad una diminuzione della glicemia nel cervello. Spesso questi sintomi precedono quelli neurologici, e più essi sono marcati e maggiore è la diminuzione di glucosio a livello ematico.

- I primi sintomi caratteristici di uno stato di ipoglicemia ("sintomi di allarme") possono variare, essere meno evidenti o addirittura assenti:
  - se si è anziani.
  - dopo un precedente episodio ipoglicemico (ad esempio il giorno prima) o quando l'ipoglicemia si sviluppa gradualmente.
  - quando i livelli di glicemia sono quasi normali o decisamente migliorati (ad esempio dopo un cambiamento dalla insulina animale ad insulina umana).
  - in pazienti con una lunga storia di diabete o nel caso di pazienti affetti da alcune malattie neuropatiche (neuropatia autonomica) causate dal diabete.
  - in pazienti che ricevono contemporaneamente certi altri trattamenti farmacologici (vedere il Sezione 9).

- Se i sintomi di allarme caratteristici si presentano variati, di debole intensità o del tutto assenti, si può sviluppare una grave ipoglicemia (con perdita della coscienza) senza riconoscerla per tempo e chiaramente come in precedenza. Pertanto potreste non avere l'opportunità di intervenire sull'ipoglicemia. Tentate pertanto di avere una buona conoscenza dei vostri sintomi spia dell'ipoglicemia. Controlli glicemici più frequenti possono essere d'aiuto nell'identificare lievi episodi ipoglicemici che potrebbero altrimenti passare inosservati. Occorre, inoltre, evitare tutte quelle situazioni, quali ad esempio la guida dell'automobile, che possono essere rischiose, per voi e per gli altri, a causa dello stato ipoglicemico, fino a quando non si sia presa confidenza nel riconoscere i sintomi spia.

8.4 Cosa è importante fare in uno stato ipoglicemico?

1. Insulina non deve essere somministrata. Assumere immediatamente 10 - 20 g di zucchero, ad esempio glucosio, cubetti di zucchero o una bevanda contenente dolcificanti zuccherini. Attenzione: i dolcificanti artificiali e i generi alimentari contenenti dolcificanti artificiali anziche zucchero (ad esempio bevande dietetiche) non sono di aiuto negli stati ipoglicemici.
2. Inoltre, consumare del cibo che possa causare un rilascio di zucchero nel sangue per un lungo periodo di tempo (ad esempio il pane). Occorre assicurarsi di aver discusso di tutto ciò precedentemente con il proprio medico.
3. Se l'ipoglicemia si ripresenta, assumere nuovamente 10 - 20 g di zucchero.
4. Occorre parlare con il proprio medico appena ci si accorge dell'impossibilità di controllare l'ipoglicemia, o nel caso in cui questa si ripresenti.

Portare con sè sempre almeno 20 g di zucchero.
Se non si è in grado di deglutire o se si perde conoscenza, occorre intervenire con un'iniezione di glucosio o di glucagone (un farmaco che inibisce l'azione dell'insulina). Queste iniezioni sono giustificate anche se non è certo che si sia sviluppata ipoglicemia.

E' opportuno, se possible, controllare la glicemia immediatamente dopo avere assunto dello zucchero per avere conferma se si aveva in corso un episodio ipoglicemico.

8.5 Malattie e lesioni

Se si è malati o si hanno gravi lesioni vi è un rischio di iperglicemia e chetoacidosi, e di ipoglicemia se non ci si alimenta a sufficienza. In tal caso il controllo del diabete può richiedere molta esperienza e nella maggior parte dei casi è necessario l'intervento del medico. E' necessario quindi contattare il proprio medico rapidamente ed inoltre non sospendere il trattamento con l'insulina nonche l'assunzione di carboidrati. E' anche necessario tenere informate le persone che vi circondano del Vostro bisogno di insulina.

8.6 Viaggi

Prima di iniziare un viaggio occorre chiarire con il proprio medico tutte le necessità legate alla terapia diabetica. Queste comprendono: approvvigionamento di insulina nel paese di destinazione, sufficienti riserve di insulina e siringhe, corretta conservazione dell'insulina durante il viaggio, intervallo dei pasti e della somministrazione di insulina, cambiamento del fuso orario secondo le zone geografiche interessate, rischi possibili di contrarre nuove malattie nei paesi visitati.

8.7 Problemi con OptiPen

Quando si utilizza un dispositivo per la somministrazione dell'insulina (come OptiPen), occorre avere a disposizione insulina, siringhe ed aghi nel caso in cui si riscontrino problemi con il dispositivo. Se necessario, si può aspirare l'insulina dalla cartuccia in una siringa per iniezione. Inoltre occorre ricordare che l'insulina nella cartuccia ha una concentrazione di 100 U.I. per ml per cui occorre utilizzare solo quelle siringhe che abbiano questa capacità (100 U.I. per ml).

9. INTERAZIONI
(Insulina ed altri farmaci, insulina ed alcol)

- Alcuni farmaci possono determinare una caduta dei valori di glucosio ematico (rischio di ipoglicemia), altri determinarne un aumento ed altri ancora variare la sua concentrazione in entrambi i sensi. In ogni caso è necessaria una ottimizzazione del dosaggio di insulina. Inoltre, se si sospende un farmaco che tende ad abbassare i valori glicemici, occorre ricordarsi che tali valori tenderanno a risalire; se viceversa si sospende un farmaco che tende ad aumentarli, questi scenderanno, con il rischio di una ipoglicemia.

- E' necessario informare il medico su tutti i farmaci assunti, anche quelli che non richiedono alcuna prescrizione. Chiedere al medico se e come tali farmaci agiscano sulla glicemia e se occorre prendere delle contromisure.

- Vengono di seguito riportati degli esempi di farmaci che interferiscono sulla glicemia o sul riconoscimento dei sintomi spia dell'ipoglicemia:

  I livelli glicemici possono abbassarsi se si assumono altri farmaci per il diabete: ACE inibitori; acido acetilsalicilico e altri salicilati come l'acido para-amminosalicilico (specialmente ad alte dosaggi); amfetamine; steroidi anabolizzanti ed ormoni sessuali maschili; cibenzolina; ciclofosfamide; disopiramide; fenfluramina; fibrati; fluoxetina; guanetidina; ifosfamide; MAO inibitori; pentossifillina; perexilina; fenossibenzamina; fentolamina; propoxifene; somatostatina e analoghi della somatostatina; antibiotici sulfamidici; tetracicline; tritoqualina; trofosfamide.

  I livelli glicemici possono aumentare se si assumono farmaci quali ACTH (corticotropina); barbiturici; corticosteroidi ("cortisone"); danazolo; diazossido; diuretici; doxazosina; epinefrina, salbutamolo, terbutamina ed altri agenti simpatico-mimetici; acido nicotinico (ad alte dosi); estrogeni e progesterone (ad esempio la pillola anticoncezionale); eparina; fenotiazina, fentoina; glucagone; isoniazide; lassativi (dopo uso prolungato); ormoni tiroidei; prazosin; somatotropina.

  I vostri livelli ematici di glucosio possono ridursi o aumentare se assumete clonidina, reserpina e sali di litio. La pentamidina può causare ipoglicemia, a volte seguita da iperglicemia.

  I beta-bloccanti possono aumentare la glicemia. Inoltre se si è ipoglicemici tale situazione può peggiorare poiche i beta-bloccanti riducono le difese naturali che contrastano tale situazione. Oltre ai beta-bloccanti. altri farmaci simpaticolitici (ad esempio clonidina. guanitidina e reserpina) possono ridurre od annullare i segni di allarme di una reazione ipoglicemica.

- L'alcool può causare un aumento della glicemia nel sangue. Inoltre una grande quantità di alcool potrebbe aumentare la possibilità che tale evento si verifichi e determinare la sua intensità. Deve essere tenuto in considerazione il contenuto di zucchero in una bevanda alcolica.

10. GRAVIDANZA ED ALLATTAMENTO

- Occorre informare il proprio medico se si pensa di iniziare una gravidanza o se si è già in gravidanza. Le quantità di insulina richieste variano durante la gravidanza e dopo il parto, e sia stati di iperglicemia, sia di ipoglicemia possono danneggiare il bambino. Pertanto, la vostra glicemia deve essere attentamente controllata particolarmente in questo periodo. Tuttavia non si ha esperienza con l'uso di Insuman Comb 15 in gravidanza.

- Durante l'allattamento potrebbero essere richiesti aggiustamenti del vostro dosaggio insulinico e della vostra dieta.

11. GUIDA DELL'AUTO ED USO DELLE MACCHINE

La capacità di concentrarsi e reagire può mutare a causa di ipoglicemia o iperglicemia e chetoacidosi (vedere Sezioni 8.2 e 8.3). Si possono riscontrare problemi anche per la diminuzione della vista (vedere Sezione 13). Occorre pertanto prestare particolare attenzione in tutte le situazioni che possono esporvi ad un rischio (ad esempio, nella guida di un'auto o nel lavoro con delle macchine).

12. ISTRUZIONI PER L'USO

12.1 Posologia e modo di somministrazione (Quale, quando e come somministrare una dose di Insuman Comb 15?)

- Il trattamento deve essere iniziato e controllato da un medico. Stabilito lo stile di vita ed eseguiti i tests glicemici, il medico determinerà il tipo di insulina più appropriato, il dosaggio giornaliero necessario, e l'intervallo delle iniezioni.

- La dose di insulina dipende dai valori di glicemia e da come siano pianificati attività fisica e pasti.
  Normalmente Insuman Comb 15 viene iniettata sotto cute 30 - 45 minuti prima di un pasto.

- Il medico offrirà adeguate istruzioni su come e dove iniettare l'insulina. E' bene consultare il medico prima di cambiare la zona di iniezione. Tuttavia per ogni iniezione si può variare la zona di iniezione all'interno dell'area prestabilita per somministrare l'insulina. Il medico inoltre avrà cura di indicare in quali situazioni e con quale frequenza occorre eseguire gli esami ematologici, e se sono necessarie analisi delle urine.

- **Insuman Comb 15 non deve essere iniettato in vena.**
  Il diabete non può essere trattato con insulina per via orale.

- Insuman Comb 15 in cartucce è stata appositamente studiata per essere utilizzata con OptiPen. Occorre familiarizzarsi all'uso di OptiPen e saper come riconoscere i possibili malfunzionamenti e come intervenire se accadessero.

- Si raccomanda di conservare la cartuccia a temperatura ambiente per 1 o 2 ore prima di inserirla nell'OptiPen. Si raccomanda di miscelare bene l'insulina e di controllarla prima di inserirla nell'OptiPen. Successivamente, l'insulina deve essere sempre miscelata molto bene, immediatamente prima di ogni iniezione.

  Questa manovra è fatta meglio se si capovolge la cartuccia o l'OptiPen (con la cartuccia inserita) da parte a parte (almeno 10 volte). Per facilitare la miscelazione, ogni cartuccia contiene tre piccole sfere di metallo.

- Le bolle d'aria devono essere rimosse prima dell'iniezione.
  Fare attenzione che nè alcool nè altri disinfettanti contaminino l'insulina. Non miscelare l'insulina con nessun altro medicinale.
  Non riutilizzare le cartucce vuote. Le stesse non possono essere nuovamente riempite.
  Non aggiungere altre insuline alle cartucce.

12.2 Errori nel dosaggio
(Cosa fare se è stata iniettata troppa insulina o si è dimenticata una dose)

- Se è stata **iniettata troppa insulina**, si può presentare uno stato di ipoglicemia. In generale, per prevenire l'ipoglicemia occorre fare pasti più sostanziosi e controllare la glicemia. Per informazioni sul trattamento dell'ipoglicemia, vedere Sezione 8.4.

- Se è stata **dimenticata una somministrazione** la glicemia tende ad aumentare in modo significativo.

Occorre aver concordato precedentemente con il proprio medico quali misure adottare.

13. EFFETTI INDESIDERATI
(Effetti collaterali)

- Durante il trattamento con insulina, si può verificare uno stato di ipoglicemia (vedere Sezioni 8.3 e 8.4).

- Un notevole miglioramento o peggioramento del controllo glicemico può causare un peggioramento temporaneo della vista. Nei pazienti con retinopatia proliferativa (una malattia degli occhi conseguente al diabete) gravi attacchi ipoglicemici possono essere causa di cecità.

- Nelle aree della cute dove è iniettata insulina, il tessuto adiposo può ridursi o tumefarsi (lipoatrofia e lipoipertrofia). In entrambi i casi, può essere diminuito l'assorbimento locale di insulina. Questo problema può essere ridotto o abolito con la rotazione continua del sito di iniezione all'interno di una determinata area.

- Talvolta si può notare l'arrossamento non specifico e transitorio nel sito di iniezione. Reazioni allergiche (prurito, papule, eritema, indurimento o gonfiore nella o sotto la pelle, o un inconsueto e intenso dolore nel sito di iniezione) sono rare. Tali reazioni di ipersensibilità possono anche diffondersi nell'area circostante il sito di iniezione.
  Le reazioni di ipersensibilità grave sono, comunque, molto rare. Esse possono causare reazioni cutanee sistemiche, edemi della cute e delle mucose, broncospasmo ed ipotensione. In casi eccezionali, tali reazioni di ipersensibilità possono portare ad un collasso cardiocirculatorio e possono costituire un pericolo per la vita.

- La somministrazione di insulina può determinare la formazione di anticorpi anti-insulina (sostanze che agiscono contro l'insulina). Comunque, solo in rari casi la presenza di tali anticorpi renderà necessario un aggiustamento del dosaggio di insulina.

- Un temporaneo aumento di ritenzione idrica nell'organismo può determinare, ad esempio, gonfiore nelle zone del polpaccio e delle anche, in particolare se si è avuto un marcato miglioramento del controllo glicemico.

Occorre parlare con il proprio medico ed il proprio farmacista se compaiono gli effetti indesiderati prima indicati o altri non menzionati o non attesi. Occorre parlare immediatamente con il medico qualora questi effetti siano intensi o si manifestino all'improvviso.

14. CONSERVAZIONE E PERIODO DI VALIDITA'

- La data di scadenza è riportata sull'etichetta esterna e sulla etichetta delle cartucce. Non utilizzare Insuman Comb 15 dopo la data di scadenza. Il medicinale deve essere mantenuto al riparo dalla luce diretta ad una temperatura compresa fra + 2°C e + 8°C (ad esempio in frigorifero). L'insulina non deve essere congelata. Occorre assicurarsi che Insuman Comb 15 non sia in contatto diretto con il compartimento congelatore o con pacchi congelati.

- Se le cartucce sono state poste fuori dal frigorifero sia per l'uso (OptiPen) o per essere mantenute di ricambio (solo per un breve periodo), esse possono essere conservate a temperatura fino a +25°C. Tuttavia devono porsi al riparo da una fonte di calore (termosifone) o da luce diretta (sole diretto o lampada). Se mantenute in queste condizioni possono essere conservate per un massimo di 28 giorni, al termine dei quali non devono più essere usate.
  Le cartucce in uso (nell'OptiPen) non devono essere conservate in frigorifero.

- Dopo aver miscelato, il liquido deve apparire uniformemente lattiginoso. Esso non può essere usato se la sospensione rimane chiara o, per esempio, se si formano piccoli grumi, particelle o fiocchi o simili al suo interno o sulla parete o sul fondo della cartuccia.
  In questi casi deve essere utilizzata un'altra cartuccia il cui contenuto abbia un aspetto uniforme.
  Deve essere utilizzata un'altra cartuccia nel caso in cui si noti che il controllo glicemico sia peggiorato in maniera inattesa. Ciò può essere dovuto al fatto che l'insulina abbia perso parte della sua efficacia, ad esempio per una conservazione non corretta (altre cause di un possibile aumento di glicemia si trovano nel Sezione 8.2). Se si pensa di avere dei problemi con l'insulina, occorre parlare con il proprio medico o con il farmacista.

15. DATA DI REDAZIONE DEL PRESENTE FOGLIETTO ILLUSTRATIVO

16. ALTRE INFORMAZIONI

Ricordarsi che il farmaco è strettamente per uso personale. Non può essere dato a nessun altro. Può essere dannoso anche per quei soggetti che hanno gli stessi vostri sintomi.

Tenere il medicinale fuori dalla portata dei bambini.

Questo foglietto illustrativo contiene informazioni importanti su questo farmaco. Il suo testo viene aggiornato continuamente. Si prega di leggere attentamente. In caso di dubbi od ulteriori informazioni, consultare il proprio medico o il proprio farmacista.

1. NOME DEL PRODOTTO

Insuman Comb 15 40 U.I./ml in fiale
Insulina umana

2. PRINCIPI ATTIVI ED ECCIPIENTI

Principio attivo: Insulina (40 Unità Internazionali [U.I.] per millilitro [ml]).
Eccipienti (altri ingredienti): Protamina solfato, m-cresolo, fenolo, cloruro di zinco, sodio diidrogeno fosfato biidrato, glicerolo, sodio idrossido, acido cloridrico (per l'aggiustamento del pH) e acqua per preparazioni iniettabili.
L'insulina contenuta in Insuman Comb 15 viene fabbricata attraverso la tecnologia del DNA ricombinante ed è identica all'insulina che si trova nel nostro organismo ("insulina umana").
Insuman Comb 15 è una preparazione di insulina con esordio di attività graduale e lunga durata d'azione.
Il 15% dell'insulina è disciolta in acqua; il rimanente 85% è presente come fini cristalli di insulina protamina.

3. FORMA FARMACEUTICA E PRESENTAZIONI

Insuman Comb 15 è una sospensione per iniezione sottocutanea o, in casi eccezionali, intramuscolare.
Ogni fiala contiene 10 ml, equivalenti a 400 U.I. di insulina. Sono disponibili confezioni da 1 e da 5 fiale.

4. CATEGORIA FARMACOTERAPEUTICA
(Che cosa è Insuman Comb 15?)

Insuman Comb 15 viene usato nel trattamento del diabete mellito (una condizione patologica in cui l'organismo non produce abbastanza insulina per controllare i livelli di zucchero nel sangue).

5. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO E PRODUTTORE

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio del prodotto e il produttore è Hoechst AG, D-65926 Frankfurt am Main, Germania.

6. INDICAZIONE TERAPEUTICA
(Per cosa viene impiegato Insuman Comb 15?)

Insuman Comb 15 viene impiegato nel trattamento del diabete mellito ("diabete").

7. CONTROINDICAZIONI
(Quando e come non deve essere usato Insuman Comb 15)

- Non iniettatevi la vostra insulina quando sospettate o siete sicuri di avere una ipoglicemia (ipo=bassi livelli di zucchero nel sangue). Inoltre non iniettatevi insulina se avete il sospetto o la certezza di una incipiente ipoglicemia. Testate il vostro glucosio ematico per confermare la ipoglicemia.

- Normalmente non si deve usare o continuare ad usare Insuman Comb 15 se si è allergici all'insulina o a uno degli eccipienti (vedi Sezione 2). Tuttavia, occorre evitare di interrompere bruscamente il trattamento, in quanto tale sospensione potrebbe condurre ad una grave iperglicemia (livelli molto alti di zucchero nel sangue) ed a uno stato di chetoacidosi (accumulo di acido nel sangue in quanto l'organismo sta metabolizzando i grassi anziche lo zucchero). Al contrario, occorre consultare immediatamente un medico che stabilirà la vera natura dell'allergia e potrà consigliarvi su quanto occorre che sia fatto.

- In caso di stenosi dei vasi cerebrali o delle coronarie, od in caso di malattie oculari (la cosiddetta retinopatia proliferativa) il vostro medico potrebbe consigliarvi di evitare di tenere uno stretto controllo glicemico. ciò è per ridurre il rischio di ipoglicemia che potrebbe influire sul vostro cuore, sul vostro cervello e sui vostri occhi.

- Non bisogna iniettare Insuman Comb 15 in una vena (vaso sanguigno). Non bisogna usare questo prodotto in pompe per insulina o altre pompe per infusione; per l'uso con tali apparecchi sono disponibili preparazioni speciali di insulina.

8. SPECIALI AVVERTENZE E PRECAUZIONI

8.1 Generalità

- Attenersi scrupolosamente alle istruzioni che il vostro medico vi ha fornito per il dosaggio dell'insulina, i controlli da eseguire (sul sangue e sulle urine), la dieta e l'attività fisica (lavoro fisico ed esercizio).

  Nel caso di un cambiamento della dieta, dell'attività fisica o della routine quotidiana (ad esempio, in caso di vacanze o di malattia) potrebbe essere necessario un cambiamento nel trattamento e nei controlli da eseguire. In questi casi, consultare il medico. Il medico deve essere immediatamente interpellato se si notano difficolta nel raggiungere un buon controllo della glicemia.

  Quando si inizia il trattamento con Insuman Comb 15, occorre essere informati sui possibili rischi che diabete e trattamento con insulina comportano. Di questi i più importanti sono:
  - iperglicemia grave e chetoacidosi. Ciò può accadere, ad esempio, quando non si è assunta del tutto insulina oppure se ne è assunta una dose non sufficiente (vedi Sezione 8.2).
  - ipoglicemia. Ciò può accadere, ad esempio, quando si inietta una dose troppo elevata di insulina (vedi Sezione 8.3).

  Il paziente deve essere sempre pronto a rilevare i sintomi che caratterizzano tali condizioni (vedere Sezioni 8.2 e 8.3). Entrambe le situazioni possono risultare pericolose per la vita qualora non siano trattate in modo appropriato o con ritardo. Per questo è necessario sapere come comportarsi se si pensa o si è certi di essere in una delle situazioni precedentemente indicate. In ogni caso si deve contattare il proprio medico.

- Il paziente deve informare i familiari e i colleghi di lavoro della sua condizione di diabetico. Per qualsiasi emergenza dovrebbe portare con sè una carta di identificazione che lo qualifichi come diabetico o informazioni similari.

8.2 Cause e sintomi di iperglicemia

- L'iperglicemia, accompagnata da acidosi, può presentarsi, nei casi in cui:
  - non sia stata iniettata insulina o si sia somministrata una quantità insufficiente od ancora quando questa sia meno efficace (ad esempio, per difettosa conservazione).
  - l'esercizio fisico sia ridotto, oppure si sia in presenza di stress emotivi o fisici, dovuti a trauma, intervento chirurgico, infezione febbrile o altra patologia.
  - si stiano assumendo o siano stati assunti altri farmaci (vedere Sezione 9).

- I segni e i sintomi di uno squilibrio metabolico iperglicemico comprendono sete, aumento della diuresi, presenza di glucosio o corpi chetonici nelle urine, astenia, disidratazione cutanea, arrossamento del viso, perdita dell'appetito, un abbassamento della pressione sanguigna e tachicardia. Una situazione di chetoacidosi può essere presente se si ha dolore addominale, una respirazione profonda e rapida, sonnolenza o perdita di coscienza.

- In alcuni pazienti come quelli in gravi condizioni, ai quali sia stata bruscamente interrotta la terapia con insulina, possono sviluppare iperglicemia in poche ore.

- Occorre controllare la glicemia e l'eventuale presenza di corpi chetonici nelle urine il più presto possibile qualora intervengano sintomi di iperglicemia o chetoacidosi.

- Non appena si creda di essere in tali situazioni occorre contattare il proprio medico. Un'iperglicemia grave od una chetoacidosi dovranno sempre essere trattate da un medico generalmente in ambiente ospedaliero.

8.3 Cause e sintomi di ipoglicemia

- L'ipoglicemia può svilupparsi nel caso in cui, per esempio,
  - le dosi di insulina risultino troppo alte rispetto alla reale necessità.
  - dopo una somministrazione, non sia stato consumato il pasto o non si sia mangiato a sufficienza o il cibo contenga una quantità di carboidrati (zucchero o sostanze simili allo zucchero) inferiore a quella normalmente assunta o se, a causa di vomito o diarrea, si perdano carboidrati.
  - si assuma alcool, particolarmente nel caso di piccoli pasti o di digiuno.
  - ci si sottoponga a un esercizio fisico non abituale, aumentato o prolungato.
  - sia intercorso un ricovero per un intervento chirurgico, per una malattia febbrile o per altre patologie od ancora si sia sottoposti ad altri tipi di stress.
  - si stia assumendo o si siano assunti altri farmaci (vedere Sezione 9).

  L'ipoglicemia può inoltre essere legata ad una variazione della funzionalità renale, ad una diminuzione della funzionalità epatica o ad altre patologie, come l'ipotiroidismo. Il rischio di ipoglicemia aumenta quando, ad esempio,
  - si sia all'inizio del trattamento o si stia passando ad un diverso tipo di insulina.
  - si sia ricevuto un trattamento "intensivo" di insulina e quindi i livelli di zucchero nel sangue siano pressoche normali, o si presentino marcate fluttuazioni dei livelli di glucosio ematico.
  - si sia variata l'area di iniezione.

- Un certo tipo di sintomi indica che l'ipoglicemia si sta sviluppando o è già presente. Alcuni di questi indicano un mancato apporto di zucchero a livello cerebrale, altri indicano la reazione dell'organismo ad un abbassamento dello zucchero nel sangue. Occorre saper riconoscere tutti questi sintomi.

  I sintomi che indicano una riduzione di zucchero a livello cerebrale comprendono emicrania, fame insaziabile, nausea, vomito, apatia, sonnolenza, disturbi del sonno, inquietudine, aggressività, difficoltà di concentrazione, riduzione della capacità di reazione, umore depresso, confusione, difficoltà di parola (talvolta afasia), disordini della vista, tremore, paresi, disturbi sensoriali (parestesia), sensazione di formicolio e di intorpidimento della bocca, vertigini, perdita dell'autocontrollo, incapacità di provvedere a sè stessi, convulsioni, perdita della conoscenza. Un'iperglicemia grave può determinare un danno cerebrale permanente in modo particolare in quei pazienti che già soffrono di disturbi circolatori cerebrali. Tuttavia molti pazienti con diabete ben controllato possono manifestare lievi episodi ipoglicemici senza sperimentare alcun grave sintomo neurologico da ipoglicemia.

  I sintomi che caratterizzano la reazione del corpo ad un abbassamento di glucosio ematico comprendono sudorazione, cute umida, ansia, tachicardia, ipertensione, palpitazioni e battito cardiaco irregolare. Se si soffre di stenosi delle coronarie questa alterazione può causare dolore al torace (angina pectoris) ed in casi eccezionali un attacco cardiaco.

Spesso i sintomi che caratterizzano la reazione del corpo ad una diminuzione della glicemia si manifestano prima di quelli che si evidenziano in seguito ad una diminuzione della glicemia nel cervello. Spesso questi sintomi precedono quelli neurologici, e più essi sono marcati e maggiore è la diminuzione di glucosio a livello ematico.

- I primi sintomi caratteristici di uno stato di ipoglicemia ("sintomi di allarme") possono variare, essere meno evidenti o addirittura assenti:
  - se si è anziani.
  - dopo un precedente episodio ipoglicemico (ad esempio il giorno prima) o quando l'ipoglicemia si sviluppa gradualmente.
  - quando i livelli di glicemia sono quasi normali o decisamente migliorati (ad esempio dopo un cambiamento dalla insulina animale ad insulina umana).
  - in pazienti con una lunga storia di diabete o nel caso di pazienti affetti da alcune malattie neuropatiche (neuropatia autonomica) causate dal diabete.
  - in pazienti che ricevono contemporaneamente certi altri trattamenti farmacologici (vedere il Sezione 9).

- Se i sintomi di allarme caratteristici si presentano variati, di debole intensità o del tutto assenti, si può sviluppare una grave ipoglicemia (con perdita della coscienza) senza riconoscerla per tempo e chiaramente come in precedenza. Pertanto potreste non avere l'opportunità di intervenire sull'ipoglicemia. Tentate pertanto di avere una buona conoscenza dei vostri sintomi spia dell'ipoglicemia. Controlli glicemici più frequenti possono essere d'aiuto nell'identificare lievi episodi ipoglicemici che potrebbero altrimenti passare inosservati. Occorre, inoltre, evitare tutte quelle situazioni, quali ad esempio la guida dell'automobile, che possono essere rischiose, per voi e per gli altri, a causa dello stato ipoglicemico, fino a quando non si sia presa confidenza nel riconoscere i sintomi spia.

8.4 Cosa è importante fare in uno stato ipoglicemico?

1. Insulina non deve essere somministrata. Assumere immediatamente 10 - 20 g di zucchero, ad esempio glucosio, cubetti di zucchero o una bevanda contenente dolcificanti zuccherini. Attenzione: i dolcificanti artificiali e i generi alimentari contenenti dolcificanti artificiali anziche zucchero (ad esempio bevande dietetiche) non sono di aiuto negli stati ipoglicemici.
2. Inoltre, consumare del cibo che possa causare un rilascio di zucchero nel sangue per un lungo periodo di tempo (ad esempio il pane). Occorre assicurarsi di aver discusso di tutto ciò precedentemente con il proprio medico.
3. Se l'ipoglicemia si ripresenta, assumere nuovamente 10 - 20 g di zucchero.
4. Occorre parlare con il proprio medico appena ci si accorge dell'impossibilità di controllare l'ipoglicemia, o nel caso in cui questa si ripresenti.

Portare con sè sempre almeno 20 g di zucchero.
Se non si è in grado di deglutire o se si perde conoscenza, occorre intervenire con un'iniezione di glucosio o di glucagone (un farmaco che inibisce l'azione dell'insulina). Queste iniezioni sono giustificate anche se non è certo che si sia sviluppata ipoglicemia.

E' opportuno, se possibile, controllare la glicemia immediatamente dopo avere assunto dello zucchero per avere conferma se si aveva in corso un episodio ipoglicemico.

8.5 Malattie e lesioni

Se si è malati o si hanno gravi lesioni vi è un rischio di iperglicemia e chetoacidosi, e di ipoglicemia se non ci si alimenta a sufficienza. In tal caso il controllo del diabete può richiedere molta esperienza e nella maggior parte dei casi è necessario l'intervento del medico. E' necessario quindi contattare il proprio medico rapidamente ed inoltre non sospendere il trattamento con l'insulina nonche l'assunzione di carboidrati. E' anche necessario tenere informate le persone che vi circondano del Vostro bisogno di insulina.

8.6 Viaggi

Prima di iniziare un viaggio occorre chiarire con il proprio medico tutte le necessità legate alla terapia diabetica. Queste comprendono: approvvigionamento di insulina nel paese di destinazione, sufficienti riserve di insulina e siringhe, corretta conservazione dell'insulina durante il viaggio, intervallo dei pasti e della somministrazione di insulina, cambiamento del fuso orario secondo le zone geografiche interessate, rischi possibili di contrarre nuove malattie nei paesi visitati.

9. INTERAZIONI
(Insulina ed altri farmaci, insulina ed alcol)

- Alcuni farmaci possono determinare una caduta dei valori di glucosio ematico (rischio di ipoglicemia), altri determinarne un aumento ed altri ancora variare la sua concentrazione in entrambi i sensi. In ogni caso è necessaria una ottimizzazione del dosaggio di insulina. Inoltre, se si sospende un farmaco che tende ad abbassare i valori glicemici, occorre ricordarsi che tali valori tenderanno a risalire; se viceversa si sospende un farmaco che tende ad aumentarli, questi scenderanno, con il rischio di una ipoglicemia.

- E' necessario informare il medico su tutti i farmaci assunti, anche quelli che non richiedono alcuna prescrizione. Chiedere al medico se e come tali farmaci agiscano sulla glicemia e se occorre prendere delle contromisure.

- Vengono di seguito riportati degli esempi di farmaci che interferiscono sulla glicemia o sul riconoscimento dei sintomi spia dell'ipoglicemia:

  I livelli glicemici possono abbassarsi se si assumono altri farmaci per il diabete; ACE inibitori; acido acetilsalicilico e altri salicilati come l'acido para-amminosalicilico (specialmente ad alte dosaggi); amfetamine; steroidi anabolizzanti ed ormoni sessuali maschili; cibenzolina; ciclofosfamide; disopiramide; fenfluramina; fibrati; fluoxetina: guanetidina; ifosfamide; MAO inibitori; pentossifillina; perexilina; fenossibenzamina: fentolamina; propoxifene; somatostatina e analoghi della somatostatina; antibiotici sulfamidici; tetracicline; tritoqualina; trofosfamide.

  I livelli glicemici possono aumentare se si assumono farmaci quali ACTH (corticotropina): barbiturici; corticosteroidi ("cortisone"); danazolo; diazossido;. diuretici; doxazosina; epinefrina, salbutamolo, terbutamina ed altri agenti simpatico-mimetici; acido nicotinico (ad alte dosi); estrogeni e progesterone (ad esempio la pillola anticoncezionale); eparina; fenotiazina, fentoina; glucagone; isoniazide; lassativi (dopo uso prolungato); ormoni tiroidei; prazosin; somatotropina.

  I vostri livelli ematici di glucosio possono ridursi o aumentare se assumete clonidina. reserpina e sali di litio. La pentamidina può causare ipoglicemia, a volte seguita da iperglicemia.

  I beta-bloccanti possono aumentare la glicemia. Inoltre se si è ipoglicemici tale situazione può peggiorare poiche i beta-bloccanti riducono le difese naturali che contrastano tale situazione. Oltre ai beta-bloccanti, altri farmaci simpaticolitici (ad esempio clonidina. guanitidina e reserpina) possono ridurre od annullare i segni di allarme di una reazione ipoglicemica.

  L'alcool può causare un aumento della glicemia nel sangue. Inoltre una grande quantità di alcool potrebbe aumentare la possibilità che tale evento si verifichi e determinare la sua intensità. Deve essere tenuto in considerazione il contenuto di zucchero in una bevanda alcolica.

10. GRAVIDANZA ED ALLATTAMENTO

- Occorre informare il proprio medico se si pensa di iniziare una gravidanza o se si è già in gravidanza. Le quantità di insulina richieste variano durante la gravidanza e dopo il parto, e sia stati di iperglicemia, sia di ipoglicemia possono danneggiare il bambino. Pertanto, la vostra glicemia deve essere attentamente controllata particolarmente in questo periodo. Tuttavia non si ha esperienza con l'uso di Insuman Comb 15 in gravidanza.

- Durante l'allattamento potrebbero essere richiesti aggiustamenti del vostro dosaggio insulinico e della vostra dieta.

11. GUIDA DELL'AUTO ED USO DELLE MACCHINE

La capacità di concentrarsi e reagire può mutare a causa di ipoglicemia o iperglicemia e chetoacidosi (vedere Sezioni 8.2 e 8.3). Si possono riscontrare problemi anche per la diminuzione della vista (vedere Sezione 13). Occorre pertanto prestare particolare attenzione in tutte le situazioni che possono esporvi ad un rischio (ad esempio, nella guida di un'auto o nel lavoro con delle macchine).

12. ISTRUZIONI PER L'USO

12.1 Posologia e modo di somministrazione
(Quale, quando e come somministrare una dose di Insuman Comb 15?)

- Il trattamento deve essere iniziato e controllato da un medico. Stabilito lo stile di vita ed eseguiti i tests glicemici, il medico determinera il tipo di insulina più appropriato, il dosaggio giornaliero necessario, e l'intervallo delle iniezioni.

- La dose di insulina dipende dai valori di glicemia e da come siano pianificati attività fisica e pasti.
  Normalmente Insuman Comb 15 viene iniettata sotto cute 30 - 45 minuti prima di un pasto.

- Il medico offrirà adeguate istruzioni su come e dove iniettare l'insulina. E' bene consultare il medico prima di cambiare la zona di iniezione. Tuttavia per ogni iniezione si può variare la zona di iniezione all'interno dell'area prestabilita per somministrare l'insulina. Il medico inoltre avrà cura di indicare in quali situazioni e con quale frequenza occorre eseguire gli esami ematologici, e se sono necessarie analisi delle urine.

- **Insuman Comb 15 non deve essere iniettato in vena.**
  Il diabete non può essere trattato con insulina per via orale.

- Insuman Comb 15 contiene 40 U.I. di insulina per ml. Solo le siringhe adatte per questa concentrazione (40 U.I. per ml) devono essere utilizzate. Le siringhe non devono contenere altri farmaci o loro residui (per esempio: tracce di eparina).

- Prima di aspirare insulina dalla fiala la prima volta, togliere la capsula di protezione in plastica.

- Immediatamente prima di aspirare dalla fiala con la siringa, l'insulina deve essere agitata con cura. Per effettuare questa manovra, occorre ruotare la fiala ponendola in diagonale fra il palmo delle mani. Non agitare vigorosamente le fiale perchè ciò può danneggiare l'insulina e provocare la formazione di schiuma. La schiuma può interferire con la corretta misurazione della dose.

- Le bolle d'aria devono essere rimosse prima dell'iniezione.
  Fare attenzione che nè alcool nè altri disinfettanti contaminino l'insulina. Non miscelare l'insulina con nessun altro medicinale.

- Insuman Comb 15 può essere miscelata con tutte le preparazioni di insulina umana Hoechst, ECCETTO quelle approntate specificatamente per l'utilizzo in pompe per insulina. Inoltre NON si deve miscelare con insuline animali.

- Il medico potrà dirvi se è necessario miscelare insuline umane Hoechst. Se si necessita di una miscela, aspirare l'altra insulina nella siringa prima di Insuman Comb 15. E' opportuno iniettare subito dopo la miscelazione.
  Non devono essere mescolate insuline a differente concentrazione (ad esempio, 100 U.I. per ml e 40 U.I. per ml).

12.2 **Errori nel dosaggio**
(Cosa fare se è stata iniettata troppa insulina o si è dimenticata una dose)

- Se è stata **iniettata troppa insulina**, si può presentare uno stato di ipoglicemia. In generale, per prevenire l'ipoglicemia occorre fare pasti più sostanziosi e controllare la glicemia. Per informazioni sul trattamento dell'ipoglicemia, vedere Sezione 8.4.

- Se è stata **dimenticata una somministrazione** la glicemia tende ad aumentare in modo significativo.

Occorre aver concordato precedentemente con il proprio medico quali misure adottare.

13. EFFETTI INDESIDERATI
(Effetti collaterali)

- Durante il trattamento con insulina, si può verificare uno stato di ipoglicemia (vedere Sezioni 8.3 e 8.4).

- Un notevole miglioramento o peggioramento del controllo glicemico può causare un peggioramento temporaneo della vista. Nei pazienti con retinopatia proliferativa (una malattia degli occhi conseguente al diabete) gravi attacchi ipoglicemici possono essere causa di cecità.

- Nelle aree della cute dove è iniettata insulina, il tessuto adiposo può ridursi o tumefarsi (lipoatrofia e lipoipertrofia). In entrambi i casi, può essere diminuito l'assorbimento locale di insulina. Questo problema può essere ridotto o abolito con la rotazione continua del sito di iniezione all'interno di una determinata area.

- Talvolta si può notare l'arrossamento non specifico e transitorio nel sito di iniezione. Reazioni allergiche (prurito, papule, eritema, indurimento o gonfiore nella o sotto la pelle, o un inconsueto e intenso dolore nel sito di iniezione) sono rare. Tali reazioni di ipersensibilità possono anche diffondersi nell'area circostante il sito di iniezione.
  Le reazioni di ipersensibilità grave sono, comunque, molto rare. Esse possono causare reazioni cutanee sistemiche, edemi della cute e delle mucose, broncospasmo ed ipotensione. In casi eccezionali, tali reazioni di ipersensibilità possono portare ad un collasso cardiocirculatorio e possono costituire un pericolo per la vita.

- La somministrazione di insulina può determinare la formazione di anticorpi anti-insulina (sostanze che agiscono contro l'insulina). Comunque, solo in rari casi la presenza di tali anticorpi renderà necessario un aggiustamento del dosaggio di insulina.

  Un temporaneo aumento di ritenzione idrica nell'organismo può determinare, ad esempio, gonfiore nelle zone del polpaccio e delle anche, in particolare se si è avuto un marcato miglioramento del controllo glicemico.

Occorre parlare con il proprio medico ed il proprio farmacista se compaiono gli effetti indesiderati prima indicati o altri non menzionati o non attesi. Occorre parlare immediatamente con il medico qualora questi effetti siano intensi o si manifestino all'improvviso.

14. CONSERVAZIONE E PERIODO DI VALIDITA'

- La data di scadenza é riportata sull'etichetta esterna e sulla etichetta delle fiale. Non utilizzare Insuman Comb 15 dopo la data di scadenza. Il medicinale deve essere mantenuto al riparo dalla luce diretta ad una temperatura compresa fra + 2°C e + 8°C (ad esempio in frigorifero). L'insulina non deve essere congelata. Occorre assicurarsi che Insuman Comb 15 non sia in contatto diretto con il compartimento congelatore o con pacchi congelati.

- La fiala in uso può essere conservata a temperatura fino a + 25°C. Tuttavia essa deve essere mantenuta al riparo da una fonte di calore (termosifone) o da luce diretta (sole diretto o lampada). Se mantenuta in queste condizioni può essere conservata per un massimo di 28 giorni, al termine dei quali non deve più essere usata. E' utile annotare la data del primo utilizzo sull'etichetta.

- Dopo aver miscelato correttamente, la sospensione deve apparire uniformemente lattiginosa. La sospensione non può essere usata nel caso rimanga limpida o se, per esempio, si formano piccoli grumi, particelle o fiocchi o simili al suo interno o sulla parete o sul fondo della fiala.
  In questi casi deve essere utilizzata un'altra fiala il cui contenuto abbia un aspetto uniforme.
  Deve essere utilizzata un'altra fiala nel caso in cui si noti che il controllo glicemico sia peggiorato in maniera inattesa. Ciò può essere dovuto al fatto che l'insulina abbia perso parte della sua efficacia, ad esempio per una conservazione non corretta (altre cause di un possibile aumento di glicemia si trovano nella Sezione 8.2). Se si pensa di avere dei problemi con l'insulina, occorre parlare con il proprio medico o con il farmacista.

15. DATA DI REDAZIONE DEL PRESENTE FOGLIETTO ILLUSTRATIVO

16. ALTRE INFORMAZIONI

Ricordarsi che il farmaco è strettamente per uso personale. Non può essere dato a nessun altro. Può essere dannoso anche per quei soggetti che hanno gli stessi vostri sintomi.

Tenere il medicinale fuori dalla portata dei bambini.

Questo foglietto illustrativo contiene informazioni importanti su questo farmaco. Il suo testo viene aggiornato continuamente. Si prega di leggere attentamente. In caso di dubbi od ulteriori informazioni, consultare il proprio medico o il proprio farmacista.

1. NOME DEL PRODOTTO

Insuman Comb 25 100 U.I./ml in fiale
Insulina umana

2. PRINCIPI ATTIVI ED ECCIPIENTI

Principio attivo: Insulina (100 Unità Internazionali [U.I.] per millilitro [ml]).
Eccipienti (altri ingredienti): Protamina solfato, m-cresolo, fenolo, cloruro di zinco, sodio diidrogeno fosfato biidrato, glicerolo, sodio idrossido, acido cloridrico (per l'aggiustamento del pH) e acqua per preparazioni iniettabili.
L'insulina contenuta in Insuman Comb 25 viene fabbricata attraverso la tecnologia del DNA ricombinante ed è identica all'insulina che si trova nel nostro organismo ("insulina umana").
Insuman Comb 25 è una preparazione di insulina con esordio di attività graduale e lunga durata d'azione.
Il 25% dell'insulina è disciolta in acqua; il rimanente 75% è presente come fini cristalli di insulina protamina.

3. FORMA FARMACEUTICA E PRESENTAZIONI

Insuman Comb 25 è una sospensione per iniezione sottocutanea o, in casi eccezionali, intramuscolare.
Ogni fiala contiene 5 ml, equivalenti a 500 U.I. di insulina. Sono disponibili confezioni da 1 e da 5 fiale.

4. CATEGORIA FARMACOTERAPEUTICA
(Che cosa è Insuman Comb 25?)

Insuman Comb 25 viene usato nel trattamento del diabete mellito (una condizione patologica in cui l'organismo non produce abbastanza insulina per controllare i livelli di zucchero nel sangue).

5. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO E PRODUTTORE

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio del prodotto e il produttore è Hoechst AG, D-65926 Frankfurt am Main, Germania.

6. INDICAZIONE TERAPEUTICA
(Per cosa viene impiegato Insuman Comb 25?)

Insuman Comb 25 viene impiegato nel trattamento del diabete mellito ("diabete").

7. CONTROINDICAZIONI
(Quando e come non deve essere usato Insuman Comb 25)

- Non iniettatevi la vostra insulina quando sospettate o siete sicuri di avere una ipoglicemia. (ipo=bassi livelli di zucchero nel sangue). Inoltre non iniettatevi insulina se avete il sospetto o la certezza di una incipiente ipoglicemia. Testate il vostro glucosio ematico per confermare la ipoglicemia.

- Normalmente non si deve usare o continuare ad usare Insuman Comb 25 se si è allergici all'insulina o a uno degli eccipienti (vedi Sezione 2). Tuttavia, occorre evitare di interrompère bruscamente il trattamento, in quanto tale sospensione potrebbe condurre ad una grave iperglicemia (livelli molto alti di zucchero nel sangue) ed a uno stato di chetoacidosi (accumulo di acido nel sangue in quanto l'organismo sta metabolizzando i grassi anziche lo zucchero). Al contrario, occorre consultare immediatamente un medico che stabilirà la vera natura dell'allergia e potrà consigliarvi su quanto occorre che sia fatto.

- In caso di stenosi dei vasi cerebrali o delle coronarie, od in caso di malattie oculari (la cosiddetta retinopatia proliferativa) il vostro medico potrebbe consigliarvi di evitare di tenere uno stretto controllo glicemico. ciò è per ridurre il rischio di ipoglicemia che potrebbe influire sul vostro cuore, sul vostro cervello e sui vostri occhi.

- Non bisogna iniettare Insuman Comb 25 in una vena (vaso sanguigno). Non bisogna usare questo prodotto in pompe per insulina o altre pompe per infusione; per l'uso con tali apparecchi sono disponibili preparazioni speciali di insulina.

8. SPECIALI AVVERTENZE E PRECAUZIONI

8.1 Generalità

- Attenersi scrupolosamente alle istruzioni che il vostro medico vi ha fornito per il dosaggio dell'insulina, i controlli da eseguire (sul sangue e sulle urine), la dieta e l'attività fisica (lavoro fisico ed esercizio).

  Nel caso di un cambiamento della dieta, dell'attività fisica o della routine quotidiana (ad esempio, in caso di vacanze o di malattia) potrebbe essere necessario un cambiamento nel trattamento e nei controlli da eseguire. In questi casi, consultare il medico. Il medico deve essere immediatamente interpellato se si notano difficolta nel raggiungere un buon controllo della glicemia.

- Quando si inizia il trattamento con Insuman Comb 25, occorre essere informati sui possibili rischi che diabete e trattamento con insulina comportano. Di questi i più importanti sono:
  - iperglicemia grave e chetoacidosi. Ciò può accadere, ad esempio, quando non si è assunta del tutto insulina oppure se ne è assunta una dose non sufficiente (vedi Sezione 8.2).
  - ipoglicemia. Ciò può accadere, ad esempio, quando si inietta una dose troppo elevata di insulina (vedi Sezione 8.3).

  Il paziente deve essere sempre pronto a rilevare i sintomi che caratterizzano tali condizioni (vedere Sezioni 8.2 e 8.3). Entrambe le situazioni possono risultare pericolose per la vita qualora non siano trattate in modo appropriato o con ritardo. Per questo è necessario sapere come comportarsi se si pensa o si è certi di essere in una delle situazioni precedentemente indicate. In ogni caso si deve contattare il proprio medico.

- Il paziente deve informare i familiari e i colleghi di lavoro della sua condizione di diabetico. Per qualsiasi emergenza dovrebbe portare con sè una carta di identificazione che lo qualifichi come diabetico o informazioni similari.

8.2 Cause e sintomi di iperglicemia

- L'iperglicemia, accompagnata da acidosi, può presentarsi, nei casi in cui:
  - non sia stata iniettata insulina o si sia somministrata una quantità insufficiente od ancora quando questa sia meno efficace (ad esempio, per difettosa conservazione).
  - l'esercizio fisico sia ridotto, oppure si sia in presenza di stress emotivi o fisici, dovuti a trauma, intervento chirurgico, infezione febbrile o altra patologia.
  - si stiano assumendo o siano stati assunti altri farmaci (vedere Sezione 9).

- I segni e i sintomi di uno squilibrio metabolico iperglicemico comprendono sete, aumento della diuresi, presenza di glucosio o corpi chetonici nelle urine, astenia, disidratazione cutanea, arrossamento del viso, perdita dell'appetito, un abbassamento della pressione sanguigna e tachicardia. Una situazione di chetoacidosi può essere presente se si ha dolore addominale, una respirazione profonda e rapida, sonnolenza o perdita di coscienza.

- In alcuni pazienti come quelli in gravi condizioni, ai quali sia stata bruscamente interrotta la terapia con insulina, possono sviluppare iperglicemia in poche ore.

- Occorre controllare la glicemia e l'eventuale presenza di corpi chetonici nelle urine il più presto possibile qualora intervengano sintomi di iperglicemia o chetoacidosi.

- Non appena si creda di essere in tali situazioni occorre contattare il proprio medico. Un'iperglicemia grave od una chetoacidosi dovranno sempre essere trattate da un medico generalmente in ambiente ospedaliero.

8.3 Cause e sintomi di ipoglicemia

- L'ipoglicemia può svilupparsi nel caso in cui, per esempio,
  - le dosi di insulina risultino troppo alte rispetto alla reale necessita.
  - dopo una somministrazione, non sia stato consumato il pasto o non si sia mangiato a sufficienza o il cibo contenga una quantità di carboidrati (zucchero o sostanze simili allo zucchero) inferiore a quella normalmente assunta o se, a causa di vomito o diarrea, si perdano carboidrati.
  - si assuma alcool, particolarmente nel caso di piccoli pasti o di digiuno.
  - ci si sottoponga a un esercizio fisico non abituale, aumentato o prolungato.
  - sia intercorso un ricovero per un intervento chirurgico, per una malattia febbrile o per altre patologie od ancora si sia sottoposti ad altri tipi di stress.
  - si stia assumendo o si siano assunti altri farmaci (vedere Sezione 9).

  L'ipoglicemia può inoltre essere legata ad una variazione della funzionalità renale, ad una diminuzione della funzionalità epatica o ad altre patologie, come l'ipotiroidismo. Il rischio di ipoglicemia aumenta quando, ad esempio,
  - si sia all'inizio del trattamento o si stia passando ad un diverso tipo di insulina.
  - si sia ricevuto un trattamento "intensivo" di insulina e quindi i livelli di zucchero nel sangue siano pressoche normali, o si presentino marcate fluttuazioni dei livelli di glucosio ematico.
  - si sia variata l'area di iniezione.

- Un certo tipo di sintomi indica che l'ipoglicemia si sta sviluppando o è già presente. Alcuni di questi indicano un mancato apporto di zucchero a livello cerebrale, altri indicano la reazione dell'organismo ad un abbassamento dello zucchero nel sangue. Occorre saper riconoscere tutti questi sintomi.

  I sintomi che indicano una riduzione di zucchero a livello cerebrale comprendono emicrania, fame insaziabile, nausea, vomito, apatia, sonnolenza, disturbi del sonno, inquietudine, aggressività, difficoltà di concentrazione, riduzione della capacità di reazione, umore depresso, confusione, difficoltà di parola (talvolta afasia), disordini della vista, tremore, paresi, disturbi sensoriali (parestesia), sensazione di formicolio e di intorpidimento della bocca, vertigini, perdita dell'autocontrollo, incapacità di provvedere a se stessi, convulsioni, perdita della conoscenza. Un'iperglicemia grave può determinare un danno cerebrale permanente in modo particolare in quei pazienti che già soffrono di disturbi circolatori cerebrali. Tuttavia molti pazienti con diabete ben controllato possono manifestare lievi episodi ipoglicemici senza sperimentare alcun grave sintomo neurologico da ipoglicemia.

  I sintomi che caratterizzano la reazione del corpo ad un abbassamento di glucosio ematico comprendono sudorazione, cute umida, ansia, tachicardia, ipertensione, palpitazioni e battito cardiaco irregolare. Se si soffre di stenosi delle coronarie questa alterazione può causare dolore al torace (angina pectoris) ed in casi eccezionali un attacco cardiaco.

Spesso i sintomi che caratterizzano la reazione del corpo ad una diminuzione della glicemia si manifestano prima di quelli che si evidenziano in seguito ad una diminuzione della glicemia nel cervello. Spesso questi sintomi precedono quelli neurologici, e più essi sono marcati e maggiore è la diminuzione di glucosio a livello ematico.

- I primi sintomi caratteristici di uno stato di ipoglicemia ("sintomi di allarme") possono variare, essere meno evidenti o addirittura assenti:
  - se si è anziani.
  - dopo un precedente episodio ipoglicemico (ad esempio il giorno prima) o quando l'ipoglicemia si sviluppa gradualmente.
  - quando i livelli di glicemia sono quasi normali o decisamente migliorati (ad esempio dopo un cambiamento dalla insulina animale ad insulina umana).
  - in pazienti con una lunga storia di diabete o nel caso di pazienti affetti da alcune malattie neuropatiche (neuropatia autonomica) causate dal diabete.
  - in pazienti che ricevono contemporaneamente certi altri trattamenti farmacologici (vedere il Sezione 9).

Se i sintomi di allarme caratteristici si presentano variati, di debole intensità o del tutto assenti, si può sviluppare una grave ipoglicemia (con perdita della coscienza) senza riconoscerla per tempo e chiaramente come in precedenza. Pertanto potreste non avere l'opportunità di intervenire sull'ipoglicemia. Tentate pertanto di avere una buona conoscenza dei vostri sintomi spia dell'ipoglicemia. Controlli glicemici più frequenti possono essere d'aiuto nell'identificare lievi episodi ipoglicemici che potrebbero altrimenti passare inosservati. Occorre, inoltre, evitare tutte quelle situazioni, quali ad esempio la guida dell'automobile, che possono essere rischiose, per voi e per gli altri, a causa dello stato ipoglicemico, fino a quando non si sia presa confidenza nel riconoscere i sintomi spia.

8.4 Cosa è importante fare in uno stato ipoglicemico?

1. Insulina non deve essere somministrata. Assumere immediatamente 10 - 20 g di zucchero, ad esempio glucosio, cubetti di zucchero o una bevanda contenente dolcificanti zuccherini. Attenzione: i dolcificanti artificiali e i generi alimentari contenenti dolcificanti artificiali anziche zucchero (ad esempio bevande dietetiche) non sono di aiuto negli stati ipoglicemici.
2. Inoltre, consumare del cibo che possa causare un rilascio di zucchero nel sangue per un lungo periodo di tempo (ad esempio il pane). Occorre assicurarsi di aver discusso di tutto ciò precedentemente con il proprio medico.
3. Se l'ipoglicemia si ripresenta, assumere nuovamente 10 - 20 g di zucchero.
4. Occorre parlare con il proprio medico appena ci si accorge dell'impossibilità di controllare l'ipoglicemia, o nel caso in cui questa si ripresenti.

Portare con sè sempre almeno 20 g di zucchero.
Se non si è in grado di deglutire o se si perde conoscenza, occorre intervenire con un'iniezione di glucosio o di glucagone (un farmaco che inibisce l'azione dell'insulina). Queste iniezioni sono giustificate anche se non è certo che si sia sviluppata ipoglicemia.

E' opportuno, se possible, controllare la glicemia immediatamente dopo avere assunto dello zucchero per avere conferma se si aveva in corso un episodio ipoglicemico.

8.5 Malattie e lesioni

Se si è malati o si hanno gravi lesioni vi è un rischio di iperglicemia e chetoacidosi, e di ipoglicemia se non ci si alimenta a sufficienza. In tal caso il controllo del diabete può richiedere molta esperienza e nella maggior parte dei casi è necessario l'intervento del medico. E' necessario quindi contattare il proprio medico rapidamente ed inoltre non sospendere il trattamento con l'insulina nonche l'assunzione di carboidrati. E' anche necessario tenere informate le persone che vi circondano del Vostro bisogno di insulina.

8.6 Viaggi

Prima di iniziare un viaggio occorre chiarire con il proprio medico tutte le necessità legate alla terapia diabetica. Queste comprendono: approvvigionamento di insulina nel paese di destinazione, sufficienti riserve di insulina e siringhe, corretta conservazione dell'insulina durante il viaggio, intervallo dei pasti e della somministrazione di insulina, cambiamento del fuso orario secondo le zone geografiche interessate, rischi possibili di contrarre nuove malattie nei paesi visitati.

9. INTERAZIONI
(Insulina ed altri farmaci, insulina ed alcol)

- Alcuni farmaci possono determinare una caduta dei valori di glucosio ematico (rischio di ipoglicemia), altri determinarne un aumento ed altri ancora variare la sua concentrazione in entrambi i sensi. In ogni caso è necessaria una ottimizzazione del dosaggio di insulina. Inoltre, se si sospende un farmaco che tende ad abbassare i valori glicemici, occorre ricordarsi che tali valori tenderanno a risalire; se viceversa si sospende un farmaco che tende ad aumentarli, questi scenderanno, con il rischio di una ipoglicemia.

- E' necessario informare il medico su tutti i farmaci assunti, anche quelli che non richiedono alcuna prescrizione. Chiedere al medico se e come tali farmaci agiscano sulla glicemia e se occorre prendere delle contromisure.

- Vengono di seguito riportati degli esempi di farmaci che interferiscono sulla glicemia o sul riconoscimento dei sintomi spia dell'ipoglicemia:

  I livelli glicemici possono abbassarsi se si assumono altri farmaci per il diabete; ACE inibitori; acido acetilsalicilico e altri salicilati come l'acido para-amminosalicilico (specialmente ad alte dosaggi); amfetamine; steroidi anabolizzanti ed ormoni sessuali maschili; cibenzolina; ciclofosfamide; disopiramide; fenfluramina; fibrati; fluoxetina; guanetidina; ifosfamide; MAO inibitori; pentossifillina; perexilina; fenossibenzamina; fentolamina; propoxifene; somatostatina e analoghi della somatostatina; antibiotici sulfamidici; tetracicline; tritoqualina; trofosfamide.

  I livelli glicemici possono aumentare se si assumono farmaci quali ACTH (corticotropina); barbiturici; corticosteroidi ("cortisone"); danazolo; diazossido; diuretici; doxazosina; epinefrina, salbutamolo, terbutamina ed altri agenti simpatico-mimetici; acido nicotinico (ad alte dosi); estrogeni e progesterone (ad esempio la pillola anticoncezionale); eparina; fenotiazina, fentoina; glucagone; isoniazide; lassativi (dopo uso prolungato); ormoni tiroidei; prazosin; somatotropina.

  I vostri livelli ematici di glucosio possono ridursi o aumentare se assumete clonidina, reserpina e sali di litio. La pentamidina può causare ipoglicemia, a volte seguita da iperglicemia.

  I beta-bloccanti possono aumentare la glicemia. Inoltre se si è ipoglicemici tale situazione può peggiorare poiche i beta-bloccanti riducono le difese naturali che contrastano tale situazione. Oltre ai beta-bloccanti, altri farmaci simpaticolitici (ad esempio clonidina, guanitidina e reserpina) possono ridurre od annullare i segni di allarme di una reazione ipoglicemica.

- L'alcool può causare un aumento della glicemia nel sangue. Inoltre una grande quantità di alcool potrebbe aumentare la possibilità che tale evento si verifichi e determinare la sua intensità. Deve essere tenuto in considerazione il contenuto di zucchero in una bevanda alcolica.

10. GRAVIDANZA ED ALLATTAMENTO

- Occorre informare il proprio medico se si pensa di iniziare una gravidanza o se si è già in gravidanza. Le quantità di insulina richieste variano durante la gravidanza e dopo il parto, e sia stati di iperglicemia sia di ipoglicemia possono danneggiare il bambino. Pertanto, la vostra glicemia deve essere attentamente controllata particolarmente in questo periodo. Tuttavia non si ha esperienza con l'uso di Insuman Comb 25 in gravidanza.

- Durante l'allattamento potrebbero essere richiesti aggiustamenti del vostro dosaggio insulinico e della vostra dieta.

11. GUIDA DELL'AUTO ED USO DELLE MACCHINE

La capacità di concentrarsi e reagire può mutare a causa di ipoglicemia o iperglicemia e chetoacidosi (vedere Sezioni 8.2 e 8.3). Si possono riscontrare problemi anche per la diminuzione della vista (vedere Sezione 13). Occorre pertanto prestare particolare attenzione in tutte le situazioni che possono esporvi ad un rischio (ad esempio, nella guida di un'auto o nel lavoro con delle macchine).

12. ISTRUZIONI PER L'USO

12.1 Posologia e modo di somministrazione (Quale, quando e come somministrare una dose di Insuman Comb 25?)

- Il trattamento deve essere iniziato e controllato da un medico. Stabilito lo stile di vita ed eseguiti i tests glicemici, il medico determinera il tipo di insulina più appropriato, il dosaggio giornaliero necessario, e l'intervallo delle iniezioni.

- La dose di insulina dipende dai valori di glicemia e da come siano pianificati attività fisica e pasti.
  Normalmente Insuman Comb 25 viene iniettata sotto cute 30 - 45 minuti prima di un pasto.

- Il medico offrirà adeguate istruzioni su come e dove iniettare l'insulina. E' bene consultare il medico prima di cambiare la zona di iniezione. Tuttavia per ogni iniezione si può variare la zona di iniezione all'interno dell'area prestabilita per somministrare l'insulina. Il medico inoltre avrà cura di indicare in quali situazioni e con quale frequenza occorre eseguire gli esami ematologici, e se sono necessarie analisi delle urine.

- **Insuman Comb 25 non deve essere iniettato in vena.**
  Il diabete non può essere trattato con insulina per via orale.

- Insuman Comb 25 contiene 100 U.I. di insulina per ml. Solo le siringhe adatte per questa concentrazione (100 U.I. per ml) devono essere utilizzate. Le siringhe non devono contenere altri farmaci o loro residui (per esempio: tracce di eparina).

- Prima di aspirare insulina dalla fiala la prima volta, togliere la capsula di protezione in plastica.

- Immediatamente prima di aspirare dalla fiala con la siringa, l'insulina deve essere agitata con cura. Per effettuare questa manovra, occorre ruotare la fiala ponendola in diagonale tra il palmo delle mani. Non agitare vigorosamente le fiale perchè ciò può danneggiare l'insulina e provocare la formazione di schiuma. La schiuma può interferire con la corretta misurazione della dose.

- Le bolle d'aria devono essere rimosse prima dell'iniezione.
  Fare attenzione che nè alcool nè altri disinfettanti contaminino l'insulina. Non miscelare l'insulina con nessun altro medicinale.

- Insuman Comb 25 può essere miscelata con tutte le preparazioni di insulina umana Hoechst, ECCETTO quelle approntate specificatamente per l'utilizzo in pompe per insulina. Inoltre NON si deve miscelare con insuline animali.

- Il medico potrà dirvi se è necessario miscelare insuline umane Hoechst. Se si necessita di una miscela, aspirare l'altra insulina nella siringa prima di Insuman Comb 25. E' opportuno iniettare subito dopo la miscelazione.
  Non devono essere mescolate insuline a differente concentrazione (ad esempio, 100 U.I. per ml e 40 U.I. per ml).

12.2 Errori nel dosaggio
(Cosa fare se è stata iniettata troppa insulina o si è dimenticata una dose)

- Se è stata **iniettata troppa insulina**, si può presentare uno stato di ipoglicemia. In generale, per prevenire l'ipoglicemia occorre fare pasti più sostanziosi e controllare la glicemia. Per informazioni sul trattamento dell'ipoglicemia, vedere Sezione 8.4.

- Se è stata **dimenticata una somministrazione** la glicemia tende ad aumentare in modo significativo.

Occorre aver concordato precedentemente con il proprio medico quali misure adottare.

13. EFFETTI INDESIDERATI
(Effetti collaterali)

- Durante il trattamento con insulina, si può verificare uno stato di ipoglicemia (vedere Sezioni 8.3 e 8.4).

- Un notevole miglioramento o peggioramento del controllo glicemico può causare un peggioramento temporaneo della vista. Nei pazienti con retinopatia proliferativa (una malattia degli occhi conseguente al diabete) gravi attacchi ipoglicemici possono essere causa di cecità.

- Nelle aree della cute dove è iniettata insulina, il tessuto adiposo può ridursi o tumefarsi (lipoatrofia e lipoipertrofia). In entrambi i casi, può essere diminuito l'assorbimento locale di insulina. Questo problema può essere ridotto o abolito con la rotazione continua del sito di iniezione all'interno di una determinata area.

- Talvolta si può notare l'arrossamento non specifico e transitorio nel sito di iniezione. Reazioni allergiche (prurito, papule, eritema, indurimento o gonfiore nella o sotto la pelle, o un inconsueto e intenso dolore nel sito di iniezione) sono rare. Tali reazioni di ipersensibilità possono anche diffondersi nell'area circostante il sito di iniezione.
  Le reazioni di ipersensibilità grave sono, comunque, molto rare. Esse possono causare reazioni cutanee sistemiche, edemi della cute e delle mucose, broncospasmo ed ipotensione. In casi eccezionali, tali reazioni di ipersensibilità possono portare ad un collasso cardiocircolatorio e possono costituire un pericolo per la vita.

- La somministrazione di insulina può determinare la formazione di anticorpi anti-insulina (sostanze che agiscono contro l'insulina). Comunque, solo in rari casi la presenza di tali anticorpi renderà necessario un aggiustamento del dosaggio di insulina.

- Un temporaneo aumento di ritenzione idrica nell'organismo può determinare, ad esempio, gonfiore nelle zone del polpaccio e delle anche, in particolare se si è avuto un marcato miglioramento del controllo glicemico.

Occorre parlare con il proprio medico ed il proprio farmacista se compaiono gli effetti indesiderati prima indicati o altri non menzionati o non attesi. Occorre parlare immediatamente con il medico qualora questi effetti siano intensi o si manifestino all'improvviso.

14. CONSERVAZIONE E PERIODO DI VALIDITA'

- La data di scadenza é riportata sull'etichetta esterna e sulla etichetta delle fiale. Non utilizzare Insuman Comb 25 dopo la data di scadenza. Il medicinale deve essere mantenuto al riparo dalla luce diretta ad una temperatura compresa fra + 2°C e + 8°C (ad esempio in frigorifero). L'insulina non deve essere congelata. Occorre assicurarsi che Insuman Comb 25 non sia in contatto diretto con il compartimento congelatore o con pacchi congelati.

- La fiala in uso può essere conservata a temperatura fino a + 25°C. Tuttavia essa deve essere mantenuta al riparo da una fonte di calore (termosifone) o da luce diretta (sole diretto o lampada). Se mantenuta in queste condizioni può essere conservata per un massimo di 28 giorni, al termine dei quali non deve più essere usata. E' utile annotare la data del primo utilizzo sull'etichetta.

- Dopo aver miscelato correttamente, la sospensione deve apparire uniformemente lattiginosa. La sospensione non può essere usata nel caso rimanga limpida o se, per esempio, si formano piccoli grumi, particelle o fiocchi o simili al suo interno o sulla parete o sul fondo della fiala.
  In questi casi deve essere utilizzata un'altra fiala il cui contenuto abbia un aspetto uniforme.
  Deve essere utilizzata un'altra fiala nel caso in cui si noti che il controllo glicemico sia peggiorato in maniera inattesa. Ciò può essere dovuto al fatto che l'insulina abbia perso parte della sua efficacia, ad esempio per una conservazione non corretta (altre cause di un possibile aumento di glicemia si trovano nella Sezione 8.2). Se si pensa di avere dei problemi con l'insulina, occorre parlare con il proprio medico o con il farmacista.

15. DATA DI REDAZIONE DEL PRESENTE FOGLIETTO ILLUSTRATIVO

16. ALTRE INFORMAZIONI

Ricordarsi che il farmaco è strettamente per uso personale. Non può essere dato a nessun altro. Può essere dannoso anche per quei soggetti che hanno gli stessi vostri sintomi.

Tenere il medicinale fuori dalla portata dei bambini.

Questo foglietto illustrativo contiene informazioni importanti su questo farmaco. Il suo testo viene aggiornato continuamente. Si prega di leggere attentamente. In caso di dubbi od ulteriori informazioni, consultare il proprio medico o il proprio farmacista.

1. NOME DEL PRODOTTO

Insuman Comb 25 100 U.I./ml in cartucce
Insulina umana

2. PRINCIPI ATTIVI ED ECCIPIENTI

Principio attivo: Insulina (100 Unità Internazionali [U.I.] per millilitro [ml]).
Eccipienti (altri ingredienti): Protamina solfato, m-cresolo, fenolo, cloruro di zinco, sodio diidrogeno fosfato biidrato, glicerolo, sodio idrossido, acido cloridrico (per l'aggiustamento del pH) e acqua per preparazioni iniettabili.
L'insulina contenuta in Insuman Comb 25 viene fabbricata attraverso la tecnologia del DNA ricombinante ed è identica all'insulina che si trova nel nostro organismo ("insulina umana").
Insuman Comb 25 è una preparazione di insulina con esordio di attività graduale e lunga durata d'azione.
Il 25% dell'insulina è disciolta in acqua; il rimanente 75% è presente come fini cristalli di insulina protamina.

3. FORMA FARMACEUTICA E PRESENTAZIONI

Insuman Comb 25 è una sospensione per iniezione sottocutanea o, in casi eccezionali, intramuscolare.
Essa si presenta in cartucce appositamente studiate per essere usate con ®OptiPen (un sistema di iniezione pronto all'uso). Ogni cartuccia contiene 3 ml, equivalenti a 300 U.I. di insulina. Una confezione tipo contiene 5 cartucce.

4. CATEGORIA FARMACOTERAPEUTICA
(Che cosa è Insuman Comb 25?)

Insuman Comb 25 viene usato nel trattamento del diabete mellito (una condizione patologica in cui l'organismo non produce abbastanza insulina per controllare i livelli di zucchero nel sangue).

5. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISIONE IN COMMERCIO E PRODUTTORE

Il titolare dell'autorizzazione all'immisione in commercio del prodotto e il produttore è Hoechst AG, D-65926 Frankfurt am Main, Germania.

6. INDICAZIONE TERAPEUTICA
(Per cosa viene impiegato Insuman Comb 25?)

Insuman Comb 25 viene impiegato nel trattamento del diabete mellito ("diabete").

7. CONTROINDICAZIONI
(Quando e come non deve essere usato Insuman Comb 25)

- Non iniettatevi la vostra insulina quando sospettate o siete sicuri di avere una ipoglicemia (ipo=bassi livelli di zucchero nel sangue). Inoltre non iniettatevi insulina se avete il sospetto o la certezza di una incipiente ipoglicemia. Testate il vostro glucosio ematico per confermare la ipoglicemia.

- Normalmente non si deve usare o continuare ad usare Insuman Comb 25 se si è allergici all'insulina o a uno degli eccipienti (vedi Sezione 2). Tuttavia, occorre evitare di interrompere bruscamente il trattamento, in quanto tale sospensione potrebbe condurre ad una grave iperglicemia (livelli molto alti di zucchero nel sangue) ed a uno stato di chetoacidosi (accumulo di acido nel sangue in quanto l'organismo sta metabolizzando i grassi anziche lo zucchero). Al contrario, occorre consultare immediatamente un medico che stabilirà la vera natura dell'allergia e potrà consigliarvi su quanto occorre che sia fatto.

- In caso di stenosi dei vasi cerebrali o delle coronarie, od in caso di malattie oculari (la cosiddetta retinopatia sintomi di allarme) il vostro medico potrebbe consigliarvi di evitare di tenere uno stretto controllo glicemico. ciò è per ridurre il rischio di ipoglicemia che potrebbe influire sul vostro cuore, sul vostro cervello e sui vostri occhi.

- Non bisogna iniettare Insuman Comb 25 in una vena (vaso sanguigno). Non bisogna usare questo prodotto in pompe per insulina o altre pompe per infusione; per l'uso con tali apparecchi sono disponibili preparazioni speciali di insulina.

8. SPECIALI AVVERTENZE E PRECAUZIONI

8.1 Generalità

- Attenersi scrupolosamente alle istruzioni che il vostro medico vi ha fornito per il dosaggio dell'insulina, i controlli da eseguire (sul sangue e sulle urine), la dieta e l'attività fisica (lavoro fisico ed esercizio).

  Nel caso di un cambiamento della dieta, dell'attività fisica o della routine quotidiana (ad esempio, in caso di vacanze o di malattia) potrebbe essere necessario un cambiamento nel trattamento e nei controlli da eseguire. In questi casi, consultare il medico. Il medico deve essere immediatamente interpellato se si notano difficolta nel raggiungere un buon controllo della glicemia.

- Quando si inizia il trattamento con Insuman Comb 25, occorre essere informati sui possibili rischi che diabete e trattamento con insulina comportano. Di questi i più importanti sono:
  - iperglicemia grave e chetoacidosi. Ciò può accadere, ad esempio, quando non si è assunta del tutto insulina oppure se ne è assunta una dose non sufficiente (vedi Sezione 8.2).
  - ipoglicemia. Ciò può accadere, ad esempio, quando si inietta una dose troppo elevata di insulina (vedi Sezione 8.3).

  Il paziente deve essere sempre pronto a rilevare i sintomi che caratterizzano tali condizioni (vedere Sezioni 8.2 e 8.3). Entrambe le situazioni possono risultare pericolose per la vita qualora non siano trattate in modo appropriato o con ritardo. Per questo è necessario sapere come comportarsi se si pensa o si è certi di essere in una delle situazioni precedentemente indicate. In ogni caso si deve contattare il proprio medico.

- Il paziente deve informare i familiari e i colleghi di lavoro della sua condizione di diabetico. Per qualsiasi emergenza dovrebbe portare con sè una carta di identificazione che lo qualifichi come diabetico o informazioni similari.

8.2 Cause e sintomi di iperglicemia

- L'iperglicemia, accompagnata da acidosi, può presentarsi, nei casi in cui:
  - non sia stata iniettata insulina o si sia somministrata una quantità insufficiente od ancora quando questa sia meno efficace (ad esempio, per difettosa conservazione).
  - quando il sistema di iniezione pronto all'uso (OptiPen) non funziona bene.
  - l'esercizio fisico sia ridotto, oppure si sia in presenza di stress emotivi o fisici, dovuti a trauma, intervento chirurgico, infezione febbrile o altra patologia.
  - si stiano assumendo o siano stati assunti altri farmaci (vedere Sezione 9).

- I segni e i sintomi di uno squilibrio metabolico iperglicemico comprendono sete, aumento della diuresi, presenza di glucosio o corpi chetonici nelle urine, astenia, disidratazione cutanea, arrossamento del viso, perdita dell'appetito, un abbassamento della pressione sanguigna e tachicardia. Una situazione di chetoacidosi può essere presente se si ha dolore addominale, una respirazione profonda e rapida, sonnolenza o perdita di coscienza.

- In alcuni pazienti come quelli in gravi condizioni, ai quali sia stata bruscamente interrotta la terapia con insulina, possono svilupparе iperglicemia in poche ore.

- Occorre controllare la glicemia e l'eventuale presenza di corpi chetonici nelle urine il più presto possibile qualora intervengano sintomi di iperglicemia o chetoacidosi.

- Non appena si creda di essere in tali situazioni occorre contattare il proprio medico. Un'iperglicemia grave od una chetoacidosi dovranno sempre essere trattate da un medico generalmente in ambiente ospedaliero.

8.3 Cause e sintomi di ipoglicemia

- L'ipoglicemia può svilupparsi nel caso in cui, per esempio,
  - le dosi di insulina risultino troppo alte rispetto alla reale necessita.
  - dopo una somministrazione, non sia stato consumato il pasto o non si sia mangiato a sufficienza o il cibo contenga una quantità di carboidrati (zucchero o sostanze simili allo zucchero) inferiore a quella normalmente assunta o se, a causa di vomito o diarrea, si perdano carboidrati.
  - si assuma alcool, particolarmente nel caso di piccoli pasti o di digiuno.
  - ci si sottoponga a un esercizio fisico non abituale, aumentato o prolungato.
  - sia intercorso un ricovero per un intervento chirurgico, per una malattia febbrile o per altre patologie od ancora si sia sottoposti ad altri tipi di stress.
  - si stia assumendo o si siano assunti altri farmaci (vedere Sezione 9).

  L'ipoglicemia può inoltre essere legata ad una variazione della funzionalità renale, ad una diminuzione della funzionalità epatica o ad altre patologie, come l'ipotiroidismo. Il rischio di ipoglicemia aumenta quando, ad esempio,
  - si sia all'inizio del trattamento o si stia passando ad un diverso tipo di insulina.
  - si sia ricevuto un trattamento "intensivo" di insulina e quindi i livelli di zucchero nel sangue siano pressoche normali, o si presentino marcate fluttuazioni dei livelli di glucosio ematico.
  - si sia variata l'area di iniezione.

- Un certo tipo di sintomi indica che l'ipoglicemia si sta sviluppando o è già presente. Alcuni di questi indicano un mancato apporto di zucchero a livello cerebrale, altri indicano la reazione dell'organismo ad un abbassamento dello zucchero nel sangue. Occorre saper riconoscere tutti questi sintomi.

  I sintomi che indicano una riduzione di zucchero a livello cerebrale comprendono emicrania, fame insaziabile, nausea, vomito, apatia, sonnolenza, disturbi del sonno, inquietudine, aggressività, difficoltà di concentrazione, riduzione della capacità di reazione, umore depresso, confusione, difficoltà di parola (talvolta afasia), disordini della vista tremore, paresi, disturbi sensoriali (parestesia), sensazione di formicolio e di intorpidimento della bocca, vertigini, perdita dell'autocontrollo, incapacità di provvedere a sè stessi, convulsioni, perdita della conoscenza. Un'iperglicemia grave può determinare un danno cerebrale permanente in modo particolare in quei pazienti che già soffrono di disturbi circolatori cerebrali. Tuttavia molti pazienti con diabete ben controllato possono manifestare lievi episodi ipoglicemici senza sperimentare alcun grave sintomo neurologico da ipoglicemia.

  I sintomi che caratterizzano la reazione del corpo ad un abbassamento di glucosio ematico comprendono sudorazione, cute umida, ansia, tachicardia, ipertensione, palpitazioni e battito cardiaco irregolare. Se si soffre di stenosi delle coronarie questa alterazione può causare dolore al torace (angina pectoris) ed in casi eccezionali un attacco cardiaco.

Spesso i sintomi che caratterizzano la reazione del corpo ad una diminuzione della glicemia si manifestano prima di quelli che si evidenziano in seguito ad una diminuzione della glicemia nel cervello. Spesso questi sintomi precedono quelli neurologici, e più essi sono marcati e maggiore è la diminuzione di glucosio a livello ematico.

- I primi sintomi caratteristici di uno stato di ipoglicemia ("sintomi di allarme") possono variare, essere meno evidenti o addirittura assenti:
  - se si è anziani.
  - dopo un precedente episodio ipoglicemico (ad esempio il giorno prima) o quando l'ipoglicemia si sviluppa gradualmente.
  - quando i livelli di glicemia sono quasi normali o decisamente migliorati (ad esempio dopo un cambiamento dalla insulina animale ad insulina umana).
  - in pazienti con una lunga storia di diabete o nel caso di pazienti affetti da alcune malattie neuropatiche (neuropatia autonomica) causate dal diabete.
  - in pazienti che ricevono contemporaneamente certi altri trattamenti farmacologici (vedere il Sezione 9).

- Se i sintomi di allarme caratteristici si presentano variati, di debole intensità o del tutto assenti, si può sviluppare una grave ipoglicemia (con perdita della coscienza) senza riconoscerla per tempo e chiaramente come in precedenza. Pertanto potreste non avere l'opportunità di intervenire sull'ipoglicemia. Tentate pertanto di avere una buona conoscenza dei vostri sintomi spia dell'ipoglicemia. Controlli glicemici più frequenti possono essere d'aiuto nell'identificare lievi episodi ipoglicemici che potrebbero altrimenti passare inosservati. Occorre, inoltre, evitare tutte quelle situazioni, quali ad esempio la guida dell'automobile, che possono essere rischiose, per voi e per gli altri, a causa dello stato ipoglicemico, fino a quando non si sia presa confidenza nel riconoscere i sintomi spia.

8.4 Cosa è importante fare in uno stato ipoglicemico?

1. Insulina non deve essere somministrata. Assumere immediatamente 10 - 20 g di zucchero. ad esempio glucosio, cubetti di zucchero o una bevanda contenente dolcificanti zuccherini. Attenzione: i dolcificanti artificiali e i generi alimentari contenenti dolcificanti artificiali anziche zucchero (ad esempio bevande dietetiche) non sono di aiuto negli stati ipoglicemici.
2. Inoltre, consumare del cibo che possa causare un rilascio di zucchero nel sangue per un lungo periodo di tempo (ad esempio il pane). Occorre assicurarsi di aver discusso di tutto ciò precedentemente con il proprio medico.
3. Se l'ipoglicemia si ripresenta, assumere nuovamente 10 - 20 g di zucchero.
4. Occorre parlare con il proprio medico appena ci si accorge dell'impossibilità di controllare l'ipoglicemia, o nel caso in cui questa si ripresenti.

Portare con sè sempre almeno 20 g di zucchero.
Se non si è in grado di deglutire o se si perde conoscenza, occorre intervenire con un'iniezione di glucosio o di glucagone (un farmaco che inibisce l'azione dell'insulina). Queste iniezioni sono giustificate anche se non è certo che si sia sviluppata ipoglicemia.

E' opportuno, se possible, controllare la glicemia immediatamente dopo avere assunto dello zucchero per avere conferma se si aveva in corso un episodio ipoglicemico.

8.5 Malattie e lesioni

Se si è malati o si hanno gravi lesioni vi è un rischio di iperglicemia e chetoacidosi. e di ipoglicemia se non ci si alimenta a sufficienza. In tal caso il controllo del diabete può richiedere molta esperienza e nella maggior parte dei casi è necessario l'intervento del medico. E' necessario quindi contattare il proprio medico rapidamente ed inoltre non sospendere il trattamento con l'insulina nonche l'assunzione di carboidrati. E' anche necessario tenere informate le persone che vi circondano del Vostro bisogno di insulina.

Questo foglietto illustrativo contiene informazioni importanti su questo farmaco. Il suo testo viene aggiornato continuamente. Si prega di leggere attentamente. In caso di dubbi od ulteriori informazioni, consultare il proprio medico o il proprio farmacista.

1. NOME DEL PRODOTTO

Insuman Comb 25 40 U.I./ml in fiale
Insulina umana

2. PRINCIPI ATTIVI ED ECCIPIENTI

Principio attivo: Insulina (40 Unità Internazionali [U.I.] per millilitro [ml]).
Eccipienti (altri ingredienti): Protamina solfato, m-cresolo, fenolo, cloruro di zinco, sodio diidrogeno fosfato biidrato, glicerolo, sodio idrossido, acido cloridrico (per l'aggiustamento del pH) e acqua per preparazioni iniettabili.
L'insulina contenuta in Insuman Comb 25 viene fabbricata attraverso la tecnologia del DNA ricombinante ed è identica all'insulina che si trova nel nostro organismo ("insulina umana").
Insuman Comb 25 è una preparazione di insulina con esordio di attività graduale e lunga durata d'azione.
Il 25% dell'insulina è disciolta in acqua; il rimanente 75% è presente come fini cristalli di insulina protamina.

3. FORMA FARMACEUTICA E PRESENTAZIONI

Insuman Comb 25 è una sospensione per iniezione sottocutanea o, in casi eccezionali, intramuscolare.
Ogni fiala contiene 10 ml, equivalenti a 400 U.I. di insulina. Sono disponibili confezioni da 1 e da 5 fiale.

4. CATEGORIA FARMACOTERAPEUTICA
(Che cosa è Insuman Comb 25?)

Insuman Comb 25 viene usato nel trattamento del diabete mellito (una condizione patologica in cui l'organismo non produce abbastanza insulina per controllare i livelli di zucchero nel sangue).

5. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO E PRODUTTORE

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio del prodotto e il produttore è Hoechst AG, D-65926 Frankfurt am Main, Germania.

6. INDICAZIONE TERAPEUTICA
(Per cosa viene impiegato Insuman Comb 25?)

Insuman Comb 25 viene impiegato nel trattamento del diabete mellito ("diabete").

7. CONTROINDICAZIONI
(Quando e come non deve essere usato Insuman Comb 25)

- Non iniettatevi la vostra insulina quando sospettate o siete sicuri di avere una ipoglicemia (ipo=bassi livelli di zucchero nel sangue). Inoltre non iniettatevi insulina se avete il sospetto o la certezza di una incipiente ipoglicemia. Testate il vostro glucosio ematico per confermare la ipoglicemia.

- Normalmente non si deve usare o continuare ad usare Insuman Comb 25 se si è allergici all'insulina o a uno degli eccipienti (vedi Sezione 2). Tuttavia, occorre evitare di interrompere bruscamente il trattamento, in quanto tale sospensione potrebbe condurre ad una grave iperglicemia (livelli molto alti di zucchero nel sangue) ed a uno stato di chetoacidosi (accumulo di acido nel sangue in quanto l'organismo sta metabolizzando i grassi anziche lo zucchero). Al contrario, occorre consultare immediatamente un medico che stabilirà la vera natura dell'allergia e potrà consigliarvi su quanto occorre che sia fatto.

- In caso di stenosi dei vasi cerebrali o delle coronarie, od in caso di malattie oculari (la cosiddetta retinopatia proliferativa) il vostro medico potrebbe consigliarvi di evitare di tenere uno stretto controllo glicemico. ciò è per ridurre il rischio di ipoglicemia che potrebbe influire sul vostro cuore, sul vostro cervello e sui vostri occhi.

- Non bisogna iniettare Insuman Comb 25 in una vena (vaso sanguigno). Non bisogna usare questo prodotto in pompe per insulina o altre pompe per infusione; per l'uso con tali apparecchi sono disponibili preparazioni speciali di insulina.

8. SPECIALI AVVERTENZE E PRECAUZIONI

8.1 Generalità

- Attenersi scrupolosamente alle istruzioni che il vostro medico vi ha fornito per il dosaggio dell'insulina, i controlli da eseguire (sul sangue e sulle urine), la dieta e l'attività fisica (lavoro fisico ed esercizio).

  Nel caso di un cambiamento della dieta, dell'attività fisica o della routine quotidiana (ad esempio, in caso di vacanze o di malattia) potrebbe. essere necessario un cambiamento nel trattamento e nei controlli da eseguire. In questi casi, consultare il medico. Il medico deve essere immediatamente interpellato se si notano difficolta nel raggiungere un buon controllo della glicemia.

- Quando si inizia il trattamento con Insuman Comb 25, occorre essere informati sui possibili rischi che diabete e trattamento con insulina comportano. Di questi i più importanti sono:
  - iperglicemia grave e chetoacidosi. Ciò può accadere, ad esempio, quando non si è assunta del tutto insulina oppure se ne è assunta una dose non sufficiente (vedi Sezione 8.2).
  - ipoglicemia. Ciò può accadere, ad esempio, quando si inietta una dose troppo elevata di insulina (vedi Sezione 8.3).

  Il paziente deve essere sempre pronto a rilevare i sintomi che caratterizzano tali condizioni (vedere Sezioni 8.2 e 8.3). Entrambe le situazioni possono risultare pericolose per la vita qualora non siano trattate in modo appropriato o con ritardo. Per questo è necessario sapere come comportarsi se si pensa o si è certi di essere in una delle situazioni precedentemente indicate. In ogni caso si deve contattare il proprio medico.

- Il paziente deve informare i familiari e i colleghi di lavoro della sua condizione di diabetico. Per qualsiasi emergenza dovrebbe portare con sè una carta di identificazione che lo qualifichi come diabetico o informazioni similari.

8.2 Cause e sintomi di iperglicemia

- L'iperglicemia, accompagnata da acidosi, può presentarsi, nei casi in cui:
  - non sia stata iniettata insulina o si sia somministrata una quantità insufficiente od ancora quando questa sia meno efficace (ad esempio, per difettosa conservazione).
  - l'esercizio fisico sia ridotto, oppure si sia in presenza di stress emotivi o fisici, dovuti a trauma, intervento chirurgico, infezione febbrile o altra patologia.
  - si stiano assumendo o siano stati assunti altri farmaci (vedere Sezione 9).

- I segni e i sintomi di uno squilibrio metabolico iperglicemico comprendono sete, aumento della diuresi, presenza di glucosio o corpi chetonici nelle urine, astenia, disidratazione cutanea, arrossamento del viso, perdita dell'appetito, un abbassamento della pressione sanguigna e tachicardia. Una situazione di chetoacidosi può essere presente se si ha dolore addominale, una respirazione profonda e rapida, sonnolenza o perdita di coscienza.

- In alcuni pazienti come quelli in gravi condizioni, ai quali sia stata bruscamente interrotta la terapia con insulina, possono sviluppare iperglicemia in poche ore.

- Occorre controllare la glicemia e l'eventuale presenza di corpi chetonici nelle urine il più presto possibile qualora intervengano sintomi di iperglicemia o chetoacidosi.

- Non appena si creda di essere in tali situazioni occorre contattare il proprio medico. Un'iperglicemia grave od una chetoacidosi dovranno sempre essere trattate da un medico generalmente in ambiente ospedaliero.

8.3 Cause e sintomi di ipoglicemia

- L'ipoglicemia può svilupparsi nel caso in cui, per esempio,
  - le dosi di insulina risultino troppo alte rispetto alla reale necessita.
  - dopo una somministrazione, non sia stato consumato il pasto o non si sia mangiato a sufficienza o il cibo contenga una quantità di carboidrati (zucchero o sostanze simili allo zucchero) inferiore a quella normalmente assunta o se, a causa di vomito o diarrea, si perdano carboidrati.
  - si assuma alcool, particolarmente nel caso di piccoli pasti o di digiuno.
  - ci si sottoponga a un esercizio fisico non abituale, aumentato o prolungato.
  - sia intercorso un ricovero per un intervento chirurgico, per una malattia febbrile o per altre patologie od ancora si sia sottoposti ad altri tipi di stress.
  - si stia assumendo o si siano assunti altri farmaci (vedere Sezione 9).

  L'ipoglicemia può inoltre essere legata ad una variazione della funzionalità renale, ad una diminuzione della funzionalità epatica o ad altre patologie, come l'ipotiroidismo. Il rischio di ipoglicemia aumenta quando, ad esempio,
  - si sia all'inizio del trattamento o si stia passando ad un diverso tipo di insulina.
  - si sia ricevuto un trattamento "intensivo" di insulina e quindi i livelli di zucchero nel sangue siano pressoche normali, o si presentino marcate fluttuazioni dei livelli di glucosio ematico.
  - si sia variata l'area di iniezione.

- Un certo tipo di sintomi indica che l'ipoglicemia si sta sviluppando o è già presente. Alcuni di questi indicano un mancato apporto di zucchero a livello cerebrale, altri indicano la reazione dell'organismo ad un abbassamento dello zucchero nel sangue. Occorre saper riconoscere tutti questi sintomi.

  I sintomi che indicano una riduzione di zucchero a livello cerebrale comprendono emicrania, fame insaziabile, nausea, vomito, apatia, sonnolenza, disturbi del sonno, inquietudine, aggressività, difficoltà di concentrazione, riduzione della capacità di reazione, umore depresso, confusione, difficoltà di parola (talvolta afasia), disordini della vista, tremore, paresi, disturbi sensoriali (parestesia), sensazione di formicolio e di intorpidimento della bocca, vertigini, perdita dell'autocontrollo, incapacità di provvedere a sè stessi, convulsioni, perdita della conoscenza. Un'iperglicemia grave può determinare un danno cerebrale permanente in modo particolare in quei pazienti che già soffrono di disturbi circolatori cerebrali. Tuttavia molti pazienti con diabete ben controllato possono manifestare lievi episodi ipoglicemici senza sperimentare alcun grave sintomo neurologico da ipoglicemia.

  I sintomi che caratterizzano la reazione del corpo ad un abbassamento di glucosio ematico comprendono sudorazione, cute umida, ansia, tachicardia, ipertensione, palpitazioni e battito cardiaco irregolare. Se si soffre di stenosi delle coronarie questa alterazione può causare dolore al torace (angina pectoris) ed in casi eccezionali un attacco cardiaco.

Spesso i sintomi che caratterizzano la reazione del corpo ad una diminuzione della glicemia si manifestano prima di quelli che si evidenziano in seguito ad una diminuzione della glicemia nel cervello. Spesso questi sintomi precedono quelli neurologici, e più essi sono marcati e maggiore è la diminuzione di glucosio a livello ematico.

- I primi sintomi caratteristici di uno stato di ipoglicemia ("sintomi di allarme") possono variare, essere meno evidenti o addirittura assenti:
  - se si è anziani.
  - dopo un precedente episodio ipoglicemico (ad esempio il giorno prima) o quando l'ipoglicemia si sviluppa gradualmente.
  - quando i livelli di glicemia sono quasi normali o decisamente migliorati (ad esempio dopo un cambiamento dalla insulina animale ad insulina umana).
  - in pazienti con una lunga storia di diabete o nel caso di pazienti affetti da alcune malattie neuropatiche (neuropatia autonomica) causate dal diabete.
  - in pazienti che ricevono contemporaneamente certi altri trattamenti farmacologici (vedere il Sezione 9).

- Se i sintomi di allarme caratteristici si presentano variati, di debole intensità o del tutto assenti, si può sviluppare una grave ipoglicemia (con perdita della coscienza) senza riconoscerla per tempo e chiaramente come in precedenza. Pertanto potreste non avere l'opportunità di intervenire sull'ipoglicemia. Tentate pertanto di avere una buona conoscenza dei vostri sintomi spia dell'ipoglicemia. Controlli glicemici più frequenti possono essere d'aiuto nell'identificare lievi episodi ipoglicemici che potrebbero altrimenti passare inosservati. Occorre, inoltre, evitare tutte quelle situazioni, quali ad esempio la guida dell'automobile, che possono essere rischiose, per voi e per gli altri, a causa dello stato ipoglicemico, fino a quando non si sia presa confidenza nel riconoscere i sintomi spia.

8.4 Cosa è importante fare in uno stato ipoglicemico?

1. Insulina non deve essere somministrata. Assumere immediatamente 10 - 20 g di zucchero, ad esempio glucosio, cubetti di zucchero o una bevanda contenente dolcificanti zuccherini. Attenzione: i dolcificanti artificiali e i generi alimentari contenenti dolcificanti artificiali anziche zucchero (ad esempio bevande dietetiche) non sono di aiuto negli stati ipoglicemici.
2. Inoltre, consumare del cibo che possa causare un rilascio di zucchero nel sangue per un lungo periodo di tempo (ad esempio il pane). Occorre assicurarsi di aver discusso di tutto ciò precedentemente con il proprio medico.
3. Se l'ipoglicemia si ripresenta, assumere nuovamente 10 - 20 g di zucchero.
4. Occorre parlare con il proprio medico appena ci si accorge dell'impossibilità di controllare l'ipoglicemia, o nel caso in cui questa si ripresenti.

Portare con sè sempre almeno 20 g di zucchero.
Se non si è in grado di deglutire o se si perde conoscenza, occorre intervenire con un'iniezione di glucosio o di glucagone (un farmaco che inibisce l'azione dell'insulina). Queste iniezioni sono giustificate anche se non è certo che si sia sviluppata ipoglicemia.

E' opportuno, se possible, controllare la glicemia immediatamente dopo avere assunto dello zucchero per avere conferma se si aveva in corso un episodio ipoglicemico.

8.5 Malattie e lesioni

Se si è malati o si hanno gravi lesioni vi è un rischio di iperglicemia e chetoacidosi, é di ipoglicemia se non ci si alimenta a sufficienza. In tal caso il controllo del diabete può richiedere molta esperienza e nella maggior parte dei casi è necessario l'intervento del medico. E' necessario quindi contattare il proprio medico rapidamente ed inoltre non sospendere il trattamento con l'insulina nonche l'assunzione di carboidrati. E' anche necessario tenere informate le persone che vi circondano del Vostro bisogno di insulina.

8.6 Viaggi

Prima di iniziare un viaggio occorre chiarire con il proprio medico tutte le necessità legate alla terapia diabetica. Queste comprendono: approvvigionamento di insulina nel paese di destinazione, sufficienti riserve di insulina e siringhe, corretta conservazione dell'insulina durante il viaggio, intervallo dei pasti e della somministrazione di insulina, cambiamento del fuso orario secondo le zone geografiche interessate, rischi possibili di contrarre nuove malattie nei paesi visitati.

9. INTERAZIONI
(Insulina ed altri farmaci, insulina ed alcol)

Alcuni farmaci possono determinare una caduta dei valori di glucosio ematico (rischio di ipoglicemia), altri determinarne un aumento ed altri ancora variare la sua concentrazione in entrambi i sensi. In ogni caso è necessaria una ottimizzazione del dosaggio di insulina. Inoltre, se si sospende un farmaco che tende ad abbassare i valori glicemici, occorre ricordarsi che tali valori tenderanno a risalire; se viceversa si sospende un farmaco che tende ad aumentarli, questi scenderanno, con il rischio di una ipoglicemia.

E' necessario informare il medico su tutti i farmaci assunti, anche quelli che non richiedono alcuna prescrizione. Chiedere al medico se e come tali farmaci agiscano sulla glicemia e se occorre prendere delle contromisure.

- Vengono di seguito riportati degli esempi di farmaci che interferiscono sulla glicemia o sul riconoscimento dei sintomi spia dell'ipoglicemia:

I livelli glicemici possono abbassarsi se si assumono altri farmaci per il diabete; ACE inibitori; acido acetilsalicilico e altri salicilati come l'acido para-amminosalicilico (specialmente ad alte dosaggi); amfetamine; steroidi anabolizzanti ed ormoni sessuali maschili; cibenzolina; ciclofosfamide; disopiramide; fenfluramina; fibrati; fluoxetina; guanetidina; ifosfamide; MAO inibitori; pentossifillina; perexilina; fenossibenzamina; fentolamina; propoxifene; somatostatina e analoghi della somatostatina; antibiotici sulfamidici; tetracicline; tritoqualina; trofosfamide.

I livelli glicemici possono aumentare se si assumono farmaci quali ACTH (corticotropina); barbiturici; corticosteroidi ("cortisone"); danazolo; diazossido; diuretici; doxazosina; epinefrina, salbutamolo, terbutamina ed altri agenti simpatico-mimetici; acido nicotinico (ad alte dosi); estrogeni e progesterone (ad esempio la pillola anticoncezionale); eparina; fenotiazina, fentoina; glucagone; isoniazide; lassativi (dopo uso prolungato); ormoni tiroidei; prazosin; somatotropina.

I vostri livelli ematici di glucosio possono ridursi o aumentare se assumete clonidina, reserpina e sali di litio. La pentamidina può causare ipoglicemia, a volte seguita da iperglicemia.

I beta-bloccanti possono aumentare la glicemia. Inoltre se si è ipoglicemici tale situazione può peggiorare poiche i beta-bloccanti riducono le difese naturali che contrastano tale situazione. Oltre ai beta-bloccanti, altri farmaci simpaticolitici (ad esempio clonidina, guanitidina e reserpina) possono ridurre od annullare i segni di allarme di una reazione ipoglicemica.

- L'alcool può causare un aumento della glicemia nel sangue. Inoltre una grande quantità di alcool potrebbe aumentare la possibilità che tale evento si verifichi e determinare la sua intensità. Deve essere tenuto in considerazione il contenuto di zucchero in una bevanda alcolica.

10. GRAVIDANZA ED ALLATTAMENTO

- Occorre informare il proprio medico se si pensa di iniziare una gravidanza o se si è già in gravidanza. Le quantità di insulina richieste variano durante la gravidanza e dopo il parto, e sia stati di iperglicemia, sia di ipoglicemia possono danneggiare il bambino. Pertanto, la vostra glicemia deve essere attentamente controllata particolarmente in questo periodo. Tuttavia non si ha esperienza con l'uso di Insuman Comb 25 in gravidanza.

- Durante l'allattamento potrebbero essere richiesti aggiustamenti del vostro dosaggio insulinico e della vostra dieta.

11. GUIDA DELL'AUTO ED USO DELLE MACCHINE

La capacità di concentrarsi e reagire può mutare a causa di ipoglicemia o iperglicemia e chetoacidosi (vedere Sezioni 8.2 e 8.3). Si possono riscontrare problemi anche per la diminuzione della vista (vedere Sezione 13). Occorre pertanto prestare particolare attenzione in tutte le situazioni che possono esporvi ad un rischio (ad esempio, nella guida di un'auto o nel lavoro con delle macchine).

12. ISTRUZIONI PER L'USO

12.1 Posologia e modo di somministrazione
(Quale, quando e come somministrare una dose di Insuman Comb 25?)

- Il trattamento deve essere iniziato e controllato da un medico. Stabilito lo stile di vita ed eseguiti i tests glicemici, il medico determinera il tipo di insulina più appropriato, il dosaggio giornaliero necessario, e l'intervallo delle iniezioni.

- La dose di insulina dipende dai valori di glicemia e da come siano pianificati attività fisica e pasti.
Normalmente Insuman Comb 25 viene iniettata sotto cute 30 - 45 minuti prima di un pasto.

- Il medico offrirà adeguate istruzioni su come e dove iniettare l'insulina. E' bene consultare il medico prima di cambiare la zona di iniezione. Tuttavia per ogni iniezione si può variare la zona di iniezione all'interno dell'area prestabilita per somministrare l'insulina. Il medico inoltre avrà cura di indicare in quali situazioni e con quale frequenza occorre eseguire gli esami ematologici, e se sono necessarie analisi delle urine.

- **Insuman Comb 25 non deve essere iniettato in vena.**
Il diabete non può essere trattato con insulina per via orale.

- Insuman Comb 25 contiene 40 U.I. di insulina per ml. Solo le siringhe adatte per questa concentrazione (40 U.I. per ml) devono essere utilizzate. Le siringhe non devono contenere altri farmaci o loro residui (per esempio: tracce di eparina).

- Prima di aspirare insulina dalla fiala la prima volta, togliere la capsula di protezione in plastica.

- Immediatamente prima di aspirare dalla fiala con la siringa, l'insulina deve essere agitata con cura. Per effettuare questa manovra, occorre ruotare la fiala ponendola in diagonale fra il palmo delle mani. Non agitare vigorosamente le fiale perchè ciò può danneggiare l'insulina e provocare la formazione di schiuma. La schiuma può interferire con la corretta misurazione della dose.

- Le bolle d'aria devono essere rimosse prima dell'iniezione.
Fare attenzione che nè alcool nè altri disinfettanti contaminino l'insulina. Non miscelare l'insulina con nessun altro medicinale.

- Insuman Comb 25 può essere miscelata con tutte le preparazioni di insulina umana Hoechst, ECCETTO quelle approntate specificatamente per l'utilizzo in pompe per insulina. Inoltre NON si deve miscelare con insuline animali.

- Il medico potrà dirvi se è necessario miscelare insuline umane Hoechst. Se si necessita di una miscela, aspirare l'altra insulina nella siringa prima di Insuman Comb 25. E' opportuno iniettare subito dopo la miscelazione.
  Non devono essere mescolate insuline a differente concentrazione (ad esempio, 100 U.I. per ml e 40 U.I. per ml).

12.2 Errori nel dosaggio
(Cosa fare se è stata iniettata troppa insulina o si è dimenticata una dose)

- Se è stata **iniettata troppa insulina**, si può presentare uno stato di ipoglicemia. In generale, per prevenire l'ipoglicemia occorre fare pasti più sostanziosi e controllare la glicemia. Per informazioni sul trattamento dell'ipoglicemia, vedere Sezione 8.4.

- Se è stata **dimenticata una somministrazione** la glicemia tende ad aumentare in modo significativo.

Occorre aver concordato precedentemente con il proprio medico quali misure adottare.

13. EFFETTI INDESIDERATI
(Effetti collaterali)

- Durante il trattamento con insulina, si può verificare uno stato di ipoglicemia (vedere Sezioni 8.3 e 8.4).

- Un notevole miglioramento o peggioramento del controllo glicemico può causare un peggioramento temporaneo della vista. Nei pazienti con retinopatia proliferativa (una malattia degli occhi conseguente al diabete) gravi attacchi ipoglicemici possono essere causa di cecità.

- Nelle aree della cute dove è iniettata insulina, il tessuto adiposo può ridursi o tumefarsi (lipoatrofia e lipoipertrofia). In entrambi i casi, può essere diminuito l'assorbimento locale di insulina. Questo problema può essere ridotto o abolito con la rotazione continua del sito di iniezione all'interno di una determinata area.

- Talvolta si può notare l'arrossamento non specifico e transitorio nel sito di iniezione. Reazioni allergiche (prurito, papule, eritema, indurimento o gonfiore nella o sotto la pelle, o un inconsueto e intenso dolore nel sito di iniezione) sono rare. Tali reazioni di ipersensibilità possono anche diffondersi nell'area circostante il sito di iniezione.
  Le reazioni di ipersensibilità grave sono, comunque, molto rare. Esse possono causare reazioni cutanee sistemiche, edemi della cute e delle mucose, broncospasmo ed ipotensione. In casi eccezionali, tali reazioni di ipersensibilità possono portare ad un collasso cardiocircolatorio e possono costituire un pericolo per la vita.

- La somministrazione di insulina può determinare la formazione di anticorpi anti-insulina (sostanze che agiscono contro l'insulina). Comunque, solo in rari casi la presenza di tali anticorpi renderà necessario un aggiustamento del dosaggio di insulina.

  Un temporaneo aumento di ritenzione idrica nell'organismo può determinare, ad esempio, gonfiore nelle zone del polpaccio e delle anche, in particolare se si è avuto un marcato miglioramento del controllo glicemico.

Occorre parlare con il proprio medico ed il proprio farmacista se compaiono gli effetti indesiderati prima indicati o altri non menzionati o non attesi. Occorre parlare immediatamente con il medico qualora questi effetti siano intensi o si manifestino all'improvviso.

14. CONSERVAZIONE E PERIODO DI VALIDITA'

- La data di scadenza é riportata sull'etichetta esterna e sulla etichetta delle fiale. Non utilizzare Insuman Comb 25 dopo la data di scadenza. Il medicinale deve essere mantenuto al riparo dalla luce diretta ad una temperatura compresa fra + 2°C e + 8°C (ad esempio in frigorifero). L'insulina non deve essere congelata. Occorre assicurarsi che Insuman Comb 25 non sia in contatto diretto con il compartimento congelatore o con pacchi congelati.

- La fiala in uso può essere conservata a temperatura fino a + 25°C. Tuttavia essa deve essere mantenuta al riparo da una fonte di calore (termosifone) o da luce diretta (sole diretto o lampada). Se mantenuta in queste condizioni può essere conservata per un massimo di 28 giorni, al termine dei quali non deve più essere usata. E' utile annotare la data del primo utilizzo sull'etichetta.

- Dopo aver miscelato correttamente, la sospensione deve apparire uniformemente lattiginosa. La sospensione non può essere usata nel caso rimanga limpida o se, per esempio, si formano piccoli grumi, particelle o fiocchi o simili al suo interno o sulla parete o sul fondo della fiala.
  In questi casi deve essere utilizzata un'altra fiala il cui contenuto abbia un aspetto uniforme.
  Deve essere utilizzata un'altra fiala nel caso in cui si noti che il controllo glicemico sia peggiorato in maniera inattesa. Ciò può essere dovuto al fatto che l'insulina abbia perso parte della sua efficacia, ad esempio per una conservazione non corretta (altre cause di un possibile aumento di glicemia si trovano nella Sezione 8.2). Se si pensa di avere dei problemi con l'insulina, occorre parlare con il proprio medico o con il farmacista.

15. DATA DI REDAZIONE DEL PRESENTE FOGLIETTO ILLUSTRATIVO

16. ALTRE INFORMAZIONI

Ricordarsi che il farmaco è strettamente per uso personale. Non può essere dato a nessun altro. Può essere dannoso anche per quei soggetti che hanno gli stessi vostri sintomi.

Tenere il medicinale fuori dalla portata dei bambini.

Questo foglio illustrativo contiene informazioni importanti su questo farmaco. Il suo testo viene aggiornato continuamente. Si prega di leggere attentamente. In caso di dubbi od ulteriori informazioni, consultare il proprio medico o il proprio farmacista.

1. NOME DEL PRODOTTO

Insuman Comb 50 100 U.I./ml in fiale
Insulina umana

2. PRINCIPI ATTIVI ED ECCIPIENTI

Principio attivo: Insulina (100 Unità Internazionali [U.I.] per millilitro [ml]).
Eccipienti (altri ingredienti): Protamina solfato, m-cresolo, fenolo, cloruro di zinco, sodio diidrogeno fosfato biidrato, glicerolo, sodio idrossido, acido cloridrico (per l'aggiustamento del pH) e acqua per preparazioni iniettabili.
L'insulina contenuta in Insuman Comb 50 viene fabbricata attraverso la tecnologia del DNA ricombinante ed è identica all'insulina che si trova nel nostro organismo ("insulina umana").
Insuman Comb 50 è una preparazione di insulina con pronta attività e durata d'azione moderatamente lunga.
Il 50% dell'insulina è disciolta in acqua; il rimanente 50% è presente come fini cristalli di insulina protamina.

3. FORMA FARMACEUTICA E PRESENTAZIONI

Insuman Comb 50 è una sospensione per iniezione sottocutanea o, in casi eccezionali, intramuscolare.
Ogni fiala contiene 5 ml, equivalenti a 500 U.I. di insulina. Sono disponibili confezioni da 1 e da 5 fiale.

4. CATEGORIA FARMACOTERAPEUTICA (Che cosa è Insuman Comb 50?)

Insuman Comb 50 viene usato nel trattamento del diabete mellito (una condizione patologica in cui l'organismo non produce abbastanza insulina per controllare i livelli di zucchero nel sangue).

5. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO E PRODUTTORE

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio del prodotto e il produttore è Hoechst AG, D-65926 Frankfurt am Main, Germania.

6. INDICAZIONE TERAPEUTICA (Per cosa viene impiegato Insuman Comb 50?)

Insuman Comb 50 viene impiegato nel trattamento del diabete mellito ("diabete").

7. CONTROINDICAZIONI (Quando e come non deve essere usato Insuman Comb 50)

- Non iniettatevi la vostra insulina quando sospettate o siete sicuri di avere una ipoglicemia (ipo=bassi livelli di zucchero nel sangue). Inoltre non iniettatevi insulina se avete il sospetto o la certezza di una incipiente ipoglicemia. Testate il vostro glucosio ematico per confermare la ipoglicemia.

- Normalmente non si deve usare o continuare ad usare Insuman Comb 50 se si è allergici all'insulina o a uno degli eccipienti (vedi Sezione 2). Tuttavia, occorre evitare di interrompere bruscamente il trattamento, in quanto tale sospensione potrebbe condurre ad una grave iperglicemia (livelli molto alti di zucchero nel sangue) ed a uno stato di chetoacidosi (accumulo di acido nel sangue in quanto l'organismo sta metabolizzando i grassi anziche lo zucchero). Al contrario, occorre consultare immediatamente un medico che stabilirà la vera natura dell'allergia e potrà consigliarvi su quanto occorre che sia fatto.

- In caso di stenosi dei vasi cerebrali o delle coronarie, od in caso di malattie oculari (la cosiddetta retinopatia proliferativa) il vostro medico potrebbe consigliarvi di evitare di tenere uno stretto controllo glicemico. ciò è per ridurre il rischio di ipoglicemia che potrebbe influire sul vostro cuore, sul vostro cervello e sui vostri occhi.

- Non bisogna iniettare Insuman Comb 50 in una vena (vaso sanguigno). Non bisogna usare questo prodotto in pompe per insulina o altre pompe per infusione; per l'uso con tali apparecchi sono disponibili preparazioni speciali di insulina.

8. SPECIALI AVVERTENZE E PRECAUZIONI

8.1 Generalità

- Attenersi scrupolosamente alle istruzioni che il vostro medico vi ha fornito per il dosaggio dell'insulina, i controlli da eseguire (sul sangue e sulle urine), la dieta e l'attività fisica (lavoro fisico ed esercizio).

  Nel caso di un cambiamento della dieta, dell'attività fisica o della routine quotidiana (ad esempio, in caso di vacanze o di malattia) potrebbe essere necessario un cambiamento nel trattamento e nei controlli da eseguire. In questi casi, consultare il medico. Il medico devè essere immediatamente interpellato se si notano difficolta nel raggiungere un buon controllo della glicemia.

- Quando si inizia il trattamento con Insuman Comb 50, occorre essere informati sui possibili rischi che diabete e trattamento con insulina comportano. Di questi i più importanti sono:
  - iperglicemia grave e chetoacidosi. Ciò può accadere, ad esempio, quando non si è assunta del tutto insulina oppure se ne è assunta una dose non sufficiente (vedi Sezione 8.2).
  - ipoglicemia. Ciò può accadere, ad esempio, quando si inietta una dose troppo elevata di insulina (vedi Sezione 8.3).

  Il paziente deve essere sempre pronto a rilevare i sintomi che caratterizzano tali condizioni (vedere Sezione 8.2 e 8.3). Entrambe le situazioni possono risultare pericolose per la vita qualora non siano trattate in modo appropriato o con ritardo. Per questo è necessario sapere come comportarsi se si pensa o si è certi di essere in una delle situazioni precedentemente indicate. In ogni caso si deve contattare il proprio medico.

- Il paziente deve informare i familiari e i colleghi di lavoro della sua condizione di diabetico. Per qualsiasi emergenza dovrebbe portare con sè una carta di identificazione che lo qualifichi come diabetico o informazioni similari.

8.2 Cause e sintomi di iperglicemia

- L'iperglicemia, accompagnata da acidosi, può presentarsi, nei casi in cui:
  - non sia stata iniettata insulina o si sia somministrata una quantità insufficiente od ancora quando questa sia meno efficace (ad esempio, per difettosa conservazione).
  - l'esercizio fisico sia ridotto, oppure si sia in presenza di stress emotivi o fisici, dovuti a trauma, intervento chirurgico, infezione febbrile o altra patologia.
  - si stiano assumendo o siano stati assunti altri farmaci (vedere Sezione 9).

- I segni e i sintomi di uno squilibrio metabolico iperglicemico comprendono sete, aumento della diuresi, presenza di glucosio o corpi chetonici nelle urine, astenia, disidratazione cutanea, arrossamento del viso, perdita dell'appetito, un abbassamento della pressione sanguigna e tachicardia. Una situazione di chetoacidosi può essere presente se si ha dolore addominale, una respirazione profonda e rapida, sonnolenza o perdita di coscienza.

- In alcuni pazienti come quelli in gravi condizioni, ai quali sia stata bruscamente interrotta la terapia con insulina, possono sviluppare iperglicemia in poche ore.

- Occorre controllare la glicemia e l'eventuale presenza di corpi chetonici nelle urine il più presto possibile qualora intervengano sintomi di iperglicemia o chetoacidosi.

- Non appena si creda di essere in tali situazioni occorre contattare il proprio medico. Un'iperglicemia grave od una chetoacidosi dovranno sempre essere trattate da un medico generalmente in ambiente ospedaliero.

8.3 Cause e sintomi di ipoglicemia

- L'ipoglicemia può svilupparsi nel caso in cui, per esempio,
  - le dosi di insulina risultino troppo alte rispetto alla reale necessita.
  - dopo una somministrazione, non sia stato consumato il pasto o non si sia mangiato a sufficienza o il cibo contenga una quantità di carboidrati (zucchero o sostanze simili allo zucchero) inferiore a quella normalmente assunta o se, a causa di vomito o diarrea, si perdano carboidrati.
  - si assuma alcool, particolarmente nel caso di piccoli pasti o di digiuno.
  - ci si sottoponga a un esercizio fisico non abituale, aumentato o prolungato.
  - sia intercorso un ricovero per un intervento chirurgico, per una malattia febbrile o per altre patologie od ancora si sia sottoposti ad altri tipi di stress.
  - si stia assumendo o si siano assunti altri farmaci (vedere Sezione 9).

  L'ipoglicemia può inoltre essere legata ad una variazione della funzionalità renale, ad una diminuzione della funzionalità epatica o ad altre patologie, come l'ipotiroidismo. Il rischio di ipoglicemia aumenta quando, ad esempio,
  - si sia all'inizio del trattamento o si stia passando ad un diverso tipo di insulina.
  - si sia ricevuto un trattamento "intensivo" di insulina e quindi i livelli di zucchero nel sangue siano pressoche normali, o si presentino marcate fluttuazioni dei livelli di glucosio ematico.
  - si sia variata l'area di iniezione.

- Un certo tipo di sintomi indica che l'ipoglicemia si sta sviluppando o è già presente. Alcuni di questi indicano un mancato apporto di zucchero a livello cerebrale, altri indicano la reazione dell'organismo ad un abbassamento dello zucchero nel sangue. Occorre saper riconoscere tutti questi sintomi.

  I sintomi che indicano una riduzione di zucchero a livello cerebrale comprendono emicrania, fame insaziabile, nausea, vomito, apatia, sonnolenza, disturbi del sonno, inquietudine, aggressività, difficoltà di concentrazione, riduzione della capacità di reazione, umore depresso, confusione, difficoltà di parola (talvolta afasia), disordini della vista, tremore, paresi, disturbi sensoriali (parestesia), sensazione di formicolio e di intorpidimento della bocca, vertigini, perdita dell'autocontrollo, incapacità di provvedere a sè stessi, convulsioni, perdita della conoscenza. Un'iperglicemia grave può determinare un danno cerebrale permanente in modo particolare in quei pazienti che già soffrono di disturbi circolatori cerebrali. Tuttavia molti pazienti con diabete ben controllato possono manifestare lievi episodi ipoglicemici senza sperimentare alcun grave sintomo neurologico da ipoglicemia.

  I sintomi che caratterizzano la reazione del corpo ad un abbassamento di glucosio ematico comprendono sudorazione, cute umida, ansia, tachicardia, ipertensione, palpitazioni e battito cardiaco irregolare. Se si soffre di stenosi delle coronarie questa alterazione può causare dolore al torace (angina pectoris) ed in casi eccezionali un attacco cardiaco.

Spesso i sintomi che caratterizzano la reazione del corpo ad una diminuzione della glicemia si manifestano prima di quelli che si evidenziano in seguito ad una diminuzione della glicemia nel cervello. Spesso questi sintomi precedono quelli neurologici, e più essi sono marcati e maggiore è la diminuzione di glucosio a livello ematico.

- I primi sintomi caratteristici di uno stato di ipoglicemia ("sintomi di allarme") possono variare, essere meno evidenti o addirittura assenti:
  - se si è anziani.
  - dopo un precedente episodio ipoglicemico (ad esempio il giorno prima) o quando l'ipoglicemia si sviluppa gradualmente.
  - quando i livelli di glicemia sono quasi normali o decisamente migliorati (ad esempio dopo un cambiamento dalla insulina animale ad insulina umana).
  - in pazienti con una lunga storia di diabete o nel caso di pazienti affetti da alcune malattie neuropatiche (neuropatia autonomica) causate dal diabete.
  - in pazienti che ricevono contemporaneamente certi altri trattamenti farmacologici (vedere il Sezione 9).

- Se i sintomi di allarme caratteristici si presentano variati, di debole intensità o del tutto assenti, si può sviluppare una grave ipoglicemia (con perdita della coscienza) senza riconoscerla per tempo e chiaramente come in precedenza. Pertanto potreste non avere l'opportunità di intervenire sull'ipoglicemia. Tentate pertanto di avere una buona conoscenza dei vostri sintomi spia dell'ipoglicemia. Controlli glicemici più frequenti possono essere d'aiuto nell'identificare lievi episodi ipoglicemici che potrebbero altrimenti passare inosservati. Occorre, inoltre, evitare tutte quelle situazioni, quali ad esempio la guida dell'automobile, che possono essere rischiose, per voi e per gli altri, a causa dello stato ipoglicemico, fino a quando non si sia presa confidenza nel riconoscere i sintomi spia.

8.4 Cosa è importante fare in uno stato ipoglicemico?

1 Insulina non deve essere somministrata. Assumere immediatamente 10 - 20 g di zucchero, ad esempio glucosio, cubetti di zucchero o una bevanda contenente dolcificanti zuccherini. Attenzione: i dolcificanti artificiali e i generi alimentari contenenti dolcificanti artificiali anziche zucchero (ad esempio bevande dietetiche) non sono di aiuto negli stati ipoglicemici.
2. Inoltre, consumare del cibo che possa causare un rilascio di zucchero nel sangue per un lungo periodo di tempo (ad esempio il pane). Occorre assicurarsi di aver discusso di tutto ciò precedentemente con il proprio medico.
3. Se l'ipoglicemia si ripresenta, assumere nuovamente 10 - 20 g di zucchero.
4. Occorre parlare con il proprio medico appena ci si accorge dell'impossibilità di controllare l'ipoglicemia, o nel caso in cui questa si ripresenti.

Portare con sè sempre almeno 20 g di zucchero.
Se non si è in grado di deglutire o se si perde conoscenza, occorre intervenire con un'iniezione di glucosio o di glucagone (un farmaco che inibisce l'azione dell'insulina). Queste iniezioni sono giustificate anche se non è certo che si sia sviluppata ipoglicemia.

E' opportuno, se possible, controllare la glicemia immediatamente dopo avere assunto dello zucchero per avere conferma se si aveva in corso un episodio ipoglicemico.

8.5 Malattie e lesioni

Se si è malati o si hanno gravi lesioni vi è un rischio di iperglicemia e chetoacidosi, e di ipoglicemia se non ci si alimenta a sufficienza. In tal caso il controllo del diabete può richiedere molta esperienza e nella maggior parte dei casi è necessario l'intervento del medico. E' necessario quindi contattare il proprio medico rapidamente ed inoltre non sospendere il trattamento con l'insulina nonche l'assunzione di carboidrati. E' anche necessario tenere informate le persone che vi circondano del Vostro bisogno di insulina.

8.6 Viaggi

Prima di iniziare un viaggio occorre chiarire con il proprio medico tutte le necessità legate alla terapia diabetica. Queste comprendono: approvvigionamento di insulina nel paese di destinazione, sufficienti riserve di insulina e siringhe, corretta conservazione dell'insulina durante il viaggio, intervallo dei pasti e della somministrazione di insulina, cambiamento del fuso orario secondo le zone geografiche interessate, rischi possibili di contrarre nuove malattie nei paesi visitati.

9. INTERAZIONI
(Insulina ed altri farmaci, insulina ed alcol)

- Alcuni farmaci possono determinare una caduta dei valori di glucosio ematico (rischio di ipoglicemia), altri determinarne un aumento ed altri ancora variare la sua concentrazione in entrambi i sensi. In ogni caso è necessaria una ottimizzazione del dosaggio di insulina. Inoltre, se si sospende un farmaco che tende ad abbassare i valori glicemici, occorre ricordarsi che tali valori tenderanno a risalire; se viceversa si sospende un farmaco che tende ad aumentarli, questi scenderanno, con il rischio di una ipoglicemia.

- E' necessario informare il medico su tutti i farmaci assunti, anche quelli che non richiedono alcuna prescrizione. Chiedere al medico se e come tali farmaci agiscano sulla glicemia e se occorre prendere delle contromisure.

- Vengono di seguito riportati degli esempi di farmaci che interferiscono sulla glicemia o sul riconoscimento dei sintomi spia dell'ipoglicemia:

  I livelli glicemici possono abbassarsi se si assumono altri farmaci per il diabete; ACE inibitori; acido acetilsalicilico e altri salicilati come l'acido para-amminosalicilico (specialmente ad alte dosaggi); amfetamine; steroidi anabolizzanti ed ormoni sessuali maschili; cibenzolina; ciclofosfamide; disopiramide; fenfluramina; fibrati; fluoxetina; guanetidina; ifosfamide; MAO inibitori; pentossifillina; perexilina; fenossibenzamina; fentolamina; propoxifene; somatostatina e analoghi della somatostatina; antibiotici sulfamidici; tetracicline; tritoqualina; trofosfamide.

  I livelli glicemici possono aumentare se si assumono farmaci quali ACTH (corticotropina); barbiturici; corticosteroidi ("cortisone"); danazolo; diazossido; diuretici; doxazosina; epinefrina, salbutamolo, terbutamina ed altri agenti simpatico-mimetici; acido nicotinico (ad alte dosi); estrogeni e progesterone (ad esempio la pillola anticoncezionale); eparina; fenotiazina, fentoina; glucagone; isoniazide; lassativi (dopo uso prolungato); ormoni tiroidei; prazosin; somatotropina.

  I vostri livelli ematici di glucosio possono ridursi o aumentare se assumete clonidina, reserpina e sali di litio. La pentamidina può causare ipoglicemia, a volte seguita da iperglicemia.

  I beta-bloccanti possono aumentare la glicemia. Inoltre se si è ipoglicemici tale situazione può peggiorare poiche i beta-bloccanti riducono le difese naturali che contrastano tale situazione. Oltre ai beta-bloccanti, altri farmaci simpaticolitici (ad esempio clonidina, guanitidina e reserpina) possono ridurre od annullare i segni di allarme di una reazione ipoglicemica.

- L'alcool può causare un aumento della glicemia nel sangue. Inoltre una grande quantità di alcool potrebbe aumentare la possibilità che tale evento si verifichi e determinare la sua intensità. Deve essere tenuto in considerazione il contenuto di zucchero in una bevanda alcolica.

10. GRAVIDANZA ED ALLATTAMENTO

- Occorre informare il proprio medico se si pensa di iniziare una gravidanza o se si è già in gravidanza. Le quantità di insulina richieste variano durante la gravidanza e dopo il parto, e sia stati di iperglicemia, sia di ipoglicemia possono danneggiare il bambino. Pertanto, la vostra glicemia deve essere attentamente controllata particolarmente in questo periodo. Tuttavia non si ha esperienza con l'uso di Insuman Comb 50 in gravidanza.

- Durante l'allattamento potrebbero essere richiesti aggiustamenti del vostro dosaggio insulinico e della vostra dieta.

11. GUIDA DELL'AUTO ED USO DELLE MACCHINE

La capacità di concentrarsi e reagire può mutare a causa di ipoglicemia o iperglicemia e chetoacidosi (vedere Sezioni 8.2 e 8.3). Si possono riscontrare problemi anche per la diminuzione della vista (vedere Sezione 13). Occorre pertanto prestare particolare attenzione in tutte le situazioni che possono esporvi ad un rischio (ad esempio, nella guida di un'auto o nel lavoro con delle macchine).

12. ISTRUZIONI PER L'USO

12.1 Posologia e modo di somministrazione
(Quale, quando e come somministrare una dose di Insuman Comb 50?)

- Il trattamento deve essere iniziato e controllato da un medico. Stabilito lo stile di vita ed eseguiti i tests glicemici, il medico determinerà il tipo di insulina più appropriato, il dosaggio giornaliero necessario, e l'intervallo delle iniezioni.

- La dose di insulina dipende dai valori di glicemia e da come siano pianificati attività fisica e pasti.
  Normalmente Insuman Comb 50 viene iniettata sotto cute 20 - 30 minuti prima di un pasto.

- Il medico offrirà adeguate istruzioni su come e dove iniettare l'insulina. E' bene consultare il medico prima di cambiare la zona di iniezione. Tuttavia per ogni iniezione si può variare la zona di iniezione all'interno dell'area prestabilita per somministrare l'insulina. Il medico inoltre avrà cura di indicare in quali situazioni e con quale frequenza occorre eseguire gli esami ematologici, e se sono necessarie analisi delle urine.

- **Insuman Comb 50 non deve essere iniettato in vena.**
  Il diabete non può essere trattato con insulina per via orale.

- Insuman Comb 50 contiene 100 U.I. di insulina per ml. Solo le siringhe adatte per questa concentrazione (100 U.I. per ml) devono essere utilizzate. Le siringhe non devono contenere altri farmaci o loro residui (per esempio: tracce di eparina).

- Prima di aspirare insulina dalla fiala la prima volta, togliere la capsula di protezione in plastica.

- Immediatamente prima di aspirare dalla fiala con la siringa, l'insulina deve essere agitata con cura. Per effettuare questa manovra, occorre ruotare la fiala ponendola in diagonale fra il palmo delle mani. Non agitare vigorosamente le fiale perchè ciò può danneggiare l'insulina e provocare la formazione di schiuma. La schiuma può interferire con la corretta misurazione della dose.

  Le bolle d'aria devono essere rimosse prima dell'iniezione.
  Fare attenzione che nè alcool nè altri disinfettanti contaminino l'insulina. Non miscelare l'insulina con nessun altro medicinale.

- Insuman Comb 50 può essere miscelata con tutte le preparazioni di insulina umana Hoechst, ECCETTO quelle approntate specificatamente per l'utilizzo in pompe per insulina. Inoltre NON si deve miscelare con insuline animali.

- Il medico potrà dirvi se è necessario miscelare insuline umane Hoechst. Se si necessita di una miscela, aspirare l'altra insulina nella siringa prima di Insuman Comb 50. E' opportuno iniettare subito dopo la miscelazione.
  Non devono essere mescolate insuline a differente concentrazione (ad esempio, 100 U.I. per ml e 40 U.I. per ml).

12.2 Errori nel dosaggio
(Cosa fare se è stata iniettata troppa insulina o si è dimenticata una dose)

- Se è stata **iniettata troppa insulina**, si può presentare uno stato di ipoglicemia. In generale, per prevenire l'ipoglicemia occorre fare pasti più sostanziosi e controllare la glicemia. Per informazioni sul trattamento dell'ipoglicemia, vedere Sezione 8.4.

- Se è stata **dimenticata una somministrazione** la glicemia tende ad aumentare in modo significativo.

Occorre aver concordato precedentemente con il proprio medico quali misure adottare.

13. EFFETTI INDESIDERATI
(Effetti collaterali)

- Durante il trattamento con insulina, si può verificare uno stato di ipoglicemia (vedere Sezioni 8.3 e 8.4).

- Un notevole miglioramento o peggioramento del controllo glicemico può causare un peggioramento temporaneo della vista. Nei pazienti con retinopatia proliferativa (una malattia degli occhi conseguente al diabete) gravi attacchi ipoglicemici possono essere causa di cecità.

- Nelle aree della cute dove è iniettata insulina, il tessuto adiposo può ridursi o tumefarsi (lipoatrofia e lipoipertrofia). In entrambi i casi, può essere diminuito l'assorbimento locale di insulina. Questo problema può essere ridotto o abolito con la rotazione continua del sito di iniezione all'interno di una determinata area.

- Talvolta si può notare l'arrossamento non specifico e transitorio nel sito di iniezione. Reazioni allergiche (prurito, papule, eritema, indurimento o gonfiore nella o sotto la pelle, o un inconsueto e intenso dolore nel sito di iniezione) sono rare. Tali reazioni di ipersensibilità possono anche diffondersi nell'area circostante il sito di iniezione.
  Le reazioni di ipersensibilità grave sono, comunque, molto rare. Esse possono causare reazioni cutanee sistemiche, edemi della cute e delle mucose, broncospasmo ed ipotensione. In casi eccezionali, tali reazioni di ipersensibilità possono portare ad un collasso cardiocircolatorio e possono costituire un pericolo per la vita.

- La somministrazione di insulina può determinare la formazione di anticorpi anti-insulina (sostanze che agiscono contro l'insulina). Comunque, solo in rari casi la presenza di tali anticorpi renderà necessario un aggiustamento del dosaggio di insulina.

- Un temporaneo aumento di ritenzione idrica nell'organismo può determinare, ad esempio, gonfiore nelle zone del polpaccio e delle anche, in particolare se si è avuto un marcato miglioramento del controllo glicemico.

Occorre parlare con il proprio medico ed il proprio farmacista se compaiono gli effetti indesiderati prima indicati o altri non menzionati o non attesi. Occorre parlare immediatamente con il medico qualora questi effetti siano intensi o si manifestino all'improvviso.

14. CONSERVAZIONE E PERIODO DI VALIDITA'

- La data di scadenza é riportata sull'etichetta esterna e sulla etichetta delle fiale. Non utilizzare Insuman Comb 50 dopo la data di scadenza. Il medicinale deve essere mantenuto al riparo dalla luce diretta ad una temperatura compresa fra + 2°C e + 8°C (ad esempio in frigorifero). L'insulina non deve essere congelata. Occorre assicurarsi che Insuman Comb 50 non sia in contatto diretto con il compartimento congelatore o con pacchi congelati.

- La fiala in uso può essere conservata a temperatura fino a + 25°C. Tuttavia essa deve essere mantenuta al riparo da una fonte di calore (termosifone) o da luce diretta (sole diretto o lampada). Se mantenuta in queste condizioni può essere conservata per un massimo di 28 giorni, al termine dei quali non deve più essere usata. E' utile annotare la data del primo utilizzo sull'etichetta.

- Dopo aver miscelato correttamente, la sospensione deve apparire uniformemente lattiginosa. La sospensione non può essere usata nel caso rimanga limpida o se, per esempio, si formano piccoli grumi, particelle o fiocchi o simili al suo interno o sulla parete o sul fondo della fiala.
  In questi casi deve essere utilizzata un'altra fiala il cui contenuto abbia un aspetto uniforme.
  Deve essere utilizzata un'altra fiala nel caso in cui si noti che il controllo glicemico sia peggiorato in maniera inattesa. Ciò può essere dovuto al fatto che l'insulina abbia perso parte della sua efficacia, ad esempio per una conservazione non corretta (altre cause di un possibile aumento di glicemia si trovano nella Sezione 8.2). Se si pensa di avere dei problemi con l'insulina, occorre parlare con il proprio medico o con il farmacista.

15. DATA DI REDAZIONE DEL PRESENTE FOGLIETTO ILLUSTRATIVO

16. ALTRE INFORMAZIONI

Ricordarsi che il farmaco è strettamente per uso personale. Non può essere dato a nessun altro. Può essere dannoso anche per quei soggetti che hanno gli stessi vostri sintomi.

Tenere il medicinale fuori dalla portata dei bambini.

Questo foglietto illustrativo contiene informazioni importanti su questo farmaco. Il suo testo viene aggiornato continuamente. Si prega di leggere attentamente. In caso di dubbi od ulteriori informazioni, consultare il proprio medico o il proprio farmacista.

1. NOME DEL PRODOTTO

Insuman Comb 50 100 U.I./ml in cartucce
Insulina umana

2. PRINCIPI ATTIVI ED ECCIPIENTI

Principio attivo: Insulina (100 Unità Internazionali [U.I.] per millilitro [ml]).
Eccipienti (altri ingredienti): Protamina solfato, m-cresolo, fenolo, cloruro di zinco, sodio diidrogeno fosfato biidrato, glicerolo, sodio idrossido, acido cloridrico (per l'aggiustamento del pH) e acqua per preparazioni iniettabili.
L'insulina contenuta in Insuman Comb 50 viene fabbricata attraverso la tecnologia del DNA ricombinante ed è identica all'insulina che si trova nel nostro organismo ("insulina umana").
Insuman Comb 50 è una preparazione di insulina con pronta attività e durata d'azione moderatamente lunga.
Il 50% dell'insulina è disciolta in acqua; il rimanente 50% è presente come fini cristalli di insulina protamina.

3. FORMA FARMACEUTICA E PRESENTAZIONI

Insuman Comb 50 è una sospensione per iniezione sottocutanea o, in casi eccezionali, intramuscolare.
Essa si presenta in cartucce appositamente studiate per essere usate con ®OptiPen (un sistema di iniezione pronto all'uso). Ogni cartuccia contiene 3 ml, equivalenti a 300 U.I. di insulina. Una confezione tipo contiene 5 cartucce.

4. CATEGORIA FARMACOTERAPEUTICA
(Che cosa è Insuman Comb 50?)

Insuman Comb 50 viene usato nel trattamento del diabete mellito (una condizione patologica in cui l'organismo non produce abbastanza insulina per controllare i livelli di zucchero nel sangue).

5. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO E PRODUTTORE

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio del prodotto e il produttore è Hoechst AG, D-65926 Frankfurt am Main, Germania.

6. INDICAZIONE TERAPEUTICA
(Per cosa viene impiegato Insuman Comb 50?)

Insuman Comb 50 viene impiegato nel trattamento del diabete mellito ("diabete").

7. CONTROINDICAZIONI
(Quando e come non deve essere usato Insuman Comb 50)

- Non iniettatevi la vostra insulina quando sospettate o siete sicuri di avere una ipoglicemia (ipo=bassi livelli di zucchero nel sangue). Inoltre non iniettatevi insulina se avete il sospetto o la certezza di una incipiente ipoglicemia. Testate il vostro glucosio ematico per confermare la ipoglicemia.

- Normalmente non si deve usare o continuare ad usare Insuman Comb 50 se si è allergici all'insulina o a uno degli eccipienti (vedi Sezione 2). Tuttavia, occorre evitare di interrompere bruscamente il trattamento, in quanto tale sospensione potrebbe condurre ad una grave iperglicemia (livelli molto alti di zucchero nel sangue) ed a uno stato di chetoacidosi (accumulo di acido nel sangue in quanto l'organismo sta metabolizzando i grassi anziche lo zucchero). Al contrario, occorre consultare immediatamente un medico che stabilirà la vera natura dell'allergia e potrà consigliarvi su quanto occorre che sia fatto.

- In caso di stenosi dei vasi cerebrali o delle coronarie, od in caso di malattie oculari (la cosiddetta retinopatia proliferativa) il vostro medico potrebbe consigliarvi di evitare di tenere uno stretto controllo glicemico. ciò è per ridurre il rischio di ipoglicemia che potrebbe influire sul vostro cuore, sul vostro cervello e sui vostri occhi.

- Non bisogna iniettare Insuman Comb 50 in una vena (vaso sanguigno). Non bisogna usare questo prodotto in pompe per insulina o altre pompe per infusione; per l'uso con tali apparecchi sono disponibili preparazioni speciali di insulina.

8. SPECIALI AVVERTENZE E PRECAUZIONI

8.1 Generalità

- Attenersi scrupolosamente alle istruzioni che il vostro medico vi ha fornito per il dosaggio dell'insulina, i controlli da eseguire (sul sangue e sulle urine), la dieta e l'attività fisica (lavoro fisico ed esercizio).

  Nel caso di un cambiamento della dieta, dell'attività fisica o della routine quotidiana (ad esempio, in caso di vacanze o di malattia) potrebbe essere necessario un cambiamento nel trattamento e nei controlli da eseguire. In questi casi, consultare il medico. Il medico deve essere immediatamente interpellato se si notano difficolta nel raggiungere un buon controllo della glicemia.

- Quando si inizia il trattamento con Insuman Comb 50, occorre essere informati sui possibili rischi che diabete e trattamento con insulina comportano. Di questi i più importanti sono:
  - iperglicemia grave e chetoacidosi. Ciò può accadere, ad esempio, quando non si è assunta del tutto insulina oppure se ne è assunta una dose non sufficiente (vedi Sezione 8.2).
  - ipoglicemia. Ciò può accadere, ad esempio, quando si inietta una dose troppo elevata di insulina (vedi Sezione 8.3).

  Il paziente deve essere sempre pronto a rilevare i sintomi che caratterizzano tali condizioni (vedere Sezioni 8.2 e 8.3). Entrambe le situazioni possono risultare pericolose per la vita qualora non siano trattate in modo appropriato o con ritardo. Per questo è necessario sapere come comportarsi se si pensa o si è certi di essere in una delle situazioni precedentemente indicate. In ogni caso si deve contattare il proprio medico.

- Il paziente deve informare i familiari e i colleghi di lavoro della sua condizione di diabetico. Per qualsiasi emergenza dovrebbe portare con sè una carta di identificazione che lo qualifichi come diabetico o informazioni similari.

8.2 Cause e sintomi di iperglicemia

- L'iperglicemia, accompagnata da acidosi, può presentarsi, nei casi in cui:
  - non sia stata iniettata insulina o si sia somministrata una quantità insufficiente od ancora quando questa sia meno efficace (ad esempio, per difettosa conservazione).
  - quando il sistema di iniezione pronto all'uso (OptiPen) non funziona bene.
  - l'esercizio fisico sia ridotto, oppure si sia in presenza di stress emotivi o fisici, dovuti a trauma, intervento chirurgico, infezione febbrile o altra patologia.
  - si stiano assumendo o siano stati assunti altri farmaci (vedere Sezione 9).

- I segni e i sintomi di uno squilibrio metabolico iperglicemico comprendono sete, aumento della diuresi, presenza di glucosio o corpi chetonici nelle urine, astenia, disidratazione cutanea, arrossamento del viso, perdita dell'appetito, un abbassamento della pressione sanguigna e tachicardia. Una situazione di chetoacidosi può essere presente se si ha dolore addominale, una respirazione profonda e rapida, sonnolenza o perdita di coscienza.

- In alcuni pazienti come quelli in gravi condizioni, ai quali sia stata bruscamente interrotta la terapia con insulina, possono sviluppare iperglicemia in poche ore.

- Occorre controllare la glicemia e l'eventuale presenza di corpi chetonici nelle urine il più presto possibile qualora intervengano sintomi di iperglicemia o chetoacidosi.

- Non appena si creda di essere in tali situazioni occorre contattare il proprio medico. Un'iperglicemia grave od una chetoacidosi dovranno sempre essere trattate da un medico generalmente in ambiente ospedaliero.

8.3 Cause e sintomi di ipoglicemia

- L'ipoglicemia può svilupparsi nel caso in cui, per esempio,
  - le dosi di insulina risultino troppo alte rispetto alla reale necessita.
  - dopo una somministrazione, non sia stato consumato il pasto o non si sia mangiato a sufficienza o il cibo contenga una quantità di carboidrati (zucchero o sostanze simili allo zucchero) inferiore a quella normalmente assunta o se, a causa di vomito o diarrea, si perdano carboidrati.
  - si assuma alcool, particolarmente nel caso di piccoli pasti o di digiuno.
  - ci si sottoponga a un esercizio fisico non abituale, aumentato o prolungato.
  - sia intercorso un ricovero per un intervento chirurgico, per una malattia febbrile o per altre patologie od ancora si sia sottoposti ad altri tipi di stress.
  - si stia assumendo o si siano assunti altri farmaci (vedere Sezione 9).

  L'ipoglicemia può inoltre essere legata ad una variazione della funzionalità renale, ad una diminuzione della funzionalità epatica o ad altre patologie, come l'ipotiroidismo. Il rischio di ipoglicemia aumenta quando, ad esempio,
  - si sia all'inizio del trattamento o si stia passando ad un diverso tipo di insulina.
  - si sia ricevuto un trattamento "intensivo" di insulina e quindi i livelli di zucchero nel sangue siano pressoche normali, o si presentino marcate fluttuazioni dei livelli di glucosio ematico.
  - si sia variata l'area di iniezione.

- Un certo tipo di sintomi indica che l'ipoglicemia si sta sviluppando o è già presente. Alcuni di questi indicano un mancato apporto di zucchero a livello cerebrale, altri indicano la reazione dell'organismo ad un abbassamento dello zucchero nel sangue. Occorre saper riconoscere tutti questi sintomi.

  I sintomi che indicano una riduzione di zucchero a livello cerebrale comprendono emicrania, fame insaziabile, nausea, vomito, apatia, sonnolenza, disturbi del sonno, inquietudine, aggressività, difficoltà di concentrazione, riduzione della capacità di reazione, umore depresso, confusione, difficoltà di parola (talvolta afasia), disordini della vista, tremore, paresi, disturbi sensoriali (parestesia), sensazione di formicolio e di intorpidimento della bocca, vertigini, perdita dell'autocontrollo, incapacità di provvedere a sè stessi, convulsioni, perdita della conoscenza. Un'iperglicemia grave può determinare un danno cerebrale permanente in modo particolare in quei pazienti che già soffrono di disturbi circolatori cerebrali. Tuttavia molti pazienti con diabete ben controllato possono manifestare lievi episodi ipoglicemici senza sperimentare alcun grave sintomo neurologico da ipoglicemia.

  I sintomi che caratterizzano la reazione del corpo ad un abbassamento di glucosio ematico comprendono sudorazione, cute umida, ansia, tachicardia, ipertensione, palpitazioni e battito cardiaco irregolare. Se si soffre di stenosi delle coronarie questa alterazione può causare dolore al torace (angina pectoris) ed in casi eccezionali un attacco cardiaco.

Spesso i sintomi che caratterizzano la reazione del corpo ad una diminuzione della glicemia si manifestano prima di quelli che si evidenziano in seguito ad una diminuzione della glicemia nel cervello. Spesso questi sintomi precedono quelli neurologici, e più essi sono marcati e maggiore è la diminuzione di glucosio a livello ematico.

- I primi sintomi caratteristici di uno stato di ipoglicemia ("sintomi di allarme") possono variare, essere meno evidenti o addirittura assenti:
  - se si è anziani.
  - dopo un precedente episodio ipoglicemico (ad esempio il giorno prima) o quando l'ipoglicemia si sviluppa gradualmente.
  - quando i livelli di glicemia sono quasi normali o decisamente migliorati (ad esempio dopo un cambiamento dalla insulina animale ad insulina umana).
  - in pazienti con una lunga storia di diabete o nel caso di pazienti affetti da alcune malattie neuropatiche (neuropatia autonomica) causate dal diabete.
  - in pazienti che ricevono contemporaneamente certi altri trattamenti farmacologici (vedere il Sezione 9).

- Se i sintomi di allarme caratteristici si presentano variati, di debole intensità o del tutto assenti, si può sviluppare una grave ipoglicemia (con perdita della coscienza) senza riconoscerla per tempo e chiaramente come in precedenza. Pertanto potreste non avere l'opportunità di intervenire sull'ipoglicemia. Tentate pertanto di avere una buona conoscenza dei vostri sintomi di allarme dell'ipoglicemia. Controlli glicemici più frequenti possono essere d'aiuto nell'identificare lievi episodi ipoglicemici che potrebbero altrimenti passare inosservati. Occorre, inoltre, evitare tutte quelle situazioni, quali ad esempio la guida dell'automobile, che possono essere rischiose, per voi e per gli altri, a causa dello stato ipoglicemico, fino a quando non si sia presa confidenza nel riconoscere i sintomi spia.

8.4 Cosa è importante fare in uno stato ipoglicemico?

1 Insulina non deve essere somministrata. Assumere immediatamente 10 - 20 g di zucchero, ad esempio glucosio, cubetti di zucchero o una bevanda contenente dolcificanti zuccherini. Attenzione: i dolcificanti artificiali e i generi alimentari contenenti dolcificanti artificiali anziche zucchero (ad esempio bevande dietetiche) non sono di aiuto negli stati ipoglicemici.
2. Inoltre, consumare del cibo che possa causare un rilascio di zucchero nel sangue per un lungo periodo di tempo (ad esempio il pane). Occorre assicurarsi di aver discusso di tutto ciò precedentemente con il proprio medico.
3. Se l'ipoglicemia si ripresenta, assumere nuovamente 10 - 20 g di zucchero.
4. Occorre parlare con il proprio medico appena ci si accorge dell'impossibilità di controllare l'ipoglicemia, o nel caso in cui questa si ripresenti.

Portare con sè sempre almeno 20 g di zucchero.
Se non si è in grado di deglutire o se si perde conoscenza, occorre intervenire con un'iniezione di glucosio o di glucagone (un farmaco che inibisce l'azione dell'insulina). Queste iniezioni sono giustificate anche se non è certo che si sia sviluppata ipoglicemia.

E' opportuno, se possible, controllare la glicemia immediatamente dopo avere assunto dello zucchero per avere conferma se si aveva in corso un episodio ipoglicemico.

8.5 Malattie e lesioni

Se si è malati o si hanno gravi lesioni vi è un rischio di iperglicemia e chetoacidosi. e di ipoglicemia se non ci si alimenta a sufficienza. In tal caso il controllo del diabete può richiedere molta esperienza e nella maggior parte dei casi è necessario l'intervento del medico. E' necessario quindi contattare il proprio medico rapidamente ed inoltre non sospendere il trattamento con l'insulina nonche l'assunzione di carboidrati. E' anche necessario tenere informate le persone che vi circondano del Vostro bisogno di insulina.

8.6 Viaggi

Prima di iniziare un viaggio occorre chiarire con il proprio medico tutte le necessità legate alla terapia diabetica. Queste comprendono: approvvigionamento di insulina nel paese di destinazione, sufficienti riserve di insulina e siringhe, corretta conservazione dell'insulina durante il viaggio, intervallo dei pasti e della somministrazione di insulina, cambiamento del fuso orario secondo le zone geografiche interessate, rischi possibili di contrarre nuove malattie nei paesi visitati.

8.7 Problemi con OptiPen

Quando si utilizza un dispositivo per la somministrazione dell'insulina (come OptiPen), occorre avere a disposizione insulina, siringhe ed aghi nel caso in cui si riscontrino problemi con il dispositivo. Se necessario, si può aspirare l'insulina dalla cartuccia in una siringa per iniezione. Inoltre occorre ricordare che l'insulina nella cartuccia ha una concentrazione di 100 U.I. per ml per cui occorre utilizzare solo quelle siringhe che abbiano questa capacità (100 U.I. per ml).

9. INTERAZIONI
(Insulina ed altri farmaci, insulina ed alcol)

- Alcuni farmaci possono determinare una caduta dei valori di glucosio ematico (rischio di ipoglicemia), altri determinarne un aumento ed altri ancora variare la sua concentrazione in entrambi i sensi. In ogni caso è necessaria una ottimizzazione del dosaggio di insulina. Inoltre, se si sospende un farmaco che tende ad abbassare i valori glicemici, occorre ricordarsi che tali valori tenderanno a risalire; se viceversa si sospende un farmaco che tende ad aumentarli, questi scenderanno, con il rischio di una ipoglicemia.

- E' necessario informare il medico su tutti i farmaci assunti, anche quelli che non richiedono alcuna prescrizione. Chiedere al medico se e come tali farmaci agiscano sulla glicemia e se occorre prendere delle contromisure.

- Vengono di seguito riportati degli esempi di farmaci che interferiscono sulla glicemia o sul riconoscimento dei sintomi spia dell'ipoglicemia:

  I livelli glicemici possono abbassarsi se si assumono altri farmaci per il diabete: ACE inibitori; acido acetilsalicilico e altri salicilati come l'acido para-amminosalicilico (specialmente ad alte dosaggi); amfetamine; steroidi anabolizzanti ed ormoni sessuali maschili; cibenzolina; ciclofosfamide; disopiramide; fenfluramina; fibrati; fluoxetina; guanetidina; ifosfamide; MAO inibitori; pentossifillina; perexilina; fenossibenzamina; fentolamina; propoxifene; somatostatina e analoghi della somatostatina; antibiotici sulfamidici; tetracicline; tritoqualina; trofosfamide.

  I livelli glicemici possono aumentare se si assumono farmaci quali ACTH (corticotropina); barbiturici; corticosteroidi ("cortisone"); danazolo; diazossido; diuretici; doxazosina; epinefrina, salbutamolo, terbutamina ed altri agenti simpatico-mimetici; acido nicotinico (ad alte dosi); estrogeni e progesterone (ad esempio la pillola anticoncezionale); eparina; fenotiazina, fentoina; glucagone; isoniazide; lassativi (dopo uso prolungato); ormoni tiroidei; prazosin; somatotropina.

  I vostri livelli ematici di glucosio possono ridursi o aumentare se assumete clonidina, reserpina e sali di litio. La pentamidina può causare ipoglicemia, a volte seguita da iperglicemia.

  I beta-bloccanti possono aumentare la glicemia. Inoltre se si è ipoglicemici tale situazione può peggiorare poiche i beta-bloccanti riducono le difese naturali che contrastano tale situazione. Oltre ai beta-bloccanti, altri farmaci simpaticolitici (ad esempio clonidina, guanitidina e reserpina) possono ridurre od annullare i segni di allarme di una reazione ipoglicemica.

- L'alcool può causare un aumento della glicemia nel sangue. Inoltre una grande quantità di alcool potrebbe aumentare la possibilità che tale evento si verifichi e determinare la sua intensità. Deve essere tenuto in considerazione il contenuto di zucchero in una bevanda alcolica.

10. GRAVIDANZA ED ALLATTAMENTO

- Occorre informare il proprio medico se si pensa di iniziare una gravidanza o se si è già in gravidanza. Le quantità di insulina richieste variano durante la gravidanza e dopo il parto, e sia stati di iperglicemia, sia di ipoglicemia possono danneggiare il bambino. Pertanto, la vostra glicemia deve essere attentamente controllata particolarmente in questo periodo. Tuttavia non si ha esperienza con l'uso di Insuman Comb 50 in gravidanza.

- Durante l'allattamento potrebbero essere richiesti aggiustamenti del vostro dosaggio insulinico e della vostra dieta.

11. GUIDA DELL'AUTO ED USO DELLE MACCHINE

La capacità di concentrarsi e reagire può mutare a causa di ipoglicemia o iperglicemia e chetoacidosi (vedere Sezioni 8.2 e 8.3). Si possono riscontrare problemi anche per la diminuzione della vista (vedere Sezione 13). Occorre pertanto prestare particolare attenzione in tutte le situazioni che possono esporvi ad un rischio (ad esempio, nella guida di un'auto o nel lavoro con delle macchine).

12. ISTRUZIONI PER L'USO

12.1 Posologia e modo di somministrazione
(Quale, quando e come somministrare una dose di Insuman Comb 50?)

- Il trattamento deve essere iniziato e controllato da un medico. Stabilito lo stile di vita ed eseguiti i tests glicemici, il medico determinera il tipo di insulina più appropriato, il dosaggio giornaliero necessario, e l'intervallo delle iniezioni.

- La dose di insulina dipende dai valori di glicemia e da come siano pianificati attività fisica e pasti.
  Normalmente Insuman Comb 50 viene iniettata sotto cute 20 - 30 minuti prima di un pasto.

- Il medico offrirà adeguate istruzioni su come e dove iniettare l'insulina. E' bene consultare il medico prima di cambiare la zona di iniezione. Tuttavia per ogni iniezione si può variare la zona di iniezione all'interno dell'area prestabilita per somministrare l'insulina. Il medico inoltre avrà cura di indicare in quali situazioni e con quale frequenza occorre eseguire gli esami ematologici, e se sono necessarie analisi delle urine.

- **Insuman Comb 50 non deve essere iniettato in vena.**
  Il diabete non può essere trattato con insulina per via orale.

- Insuman Comb 50 in cartucce è stata appositamente studiata per essere utilizzata con OptiPen. Occorre familiarizzarsi all'uso di OptiPen e saper come riconoscere i possibili malfunzionamenti e come intervenire se accadessero.

- Si raccomanda di conservare la cartuccia a temperatura ambiente per 1 o 2 ore prima di inserirla nell'OptiPen. Si raccomanda di miscelare bene l'insulina e di controllarla prima di inserirla nell'OptiPen. Successivamente, l'insulina deve essere sempre miscelata molto bene, immediatamente prima di ogni iniezione.

  Questa manovra è fatta meglio se si capovolge la cartuccia o l'OptiPen (con la cartuccia inserita) da parte a parte (almeno 10 volte). Per facilitare la miscelazione, ogni cartuccia contiene tre piccole sfere di metallo.

- Le bolle d'aria devono essere rimosse prima dell'iniezione.
  Fare attenzione che nè alcool nè altri disinfettanti contaminino l'insulina. Non miscelare l'insulina con nessun altro medicinale.
  Non riutilizzare le cartucce vuote. Le stesse non possono essere nuovamente riempite.
  Non aggiungere altre insuline alle cartucce.

12.2 Errori nel dosaggio
(Cosa fare se è stata iniettata troppa insulina o si è dimenticata una dose)

- Se è stata **iniettata troppa insulina**, si può presentare uno stato di ipoglicemia. In generale, per prevenire l'ipoglicemia occorre fare pasti più sostanziosi e controllare la glicemia. Per informazioni sul trattamento dell'ipoglicemia, vedere Sezione 8.4.

- Se è stata **dimenticata una somministrazione** la glicemia tende ad aumentare in modo significativo.

Occorre aver concordato precedentemente con il proprio medico quali misure adottare.

13. EFFETTI INDESIDERATI
(Effetti collaterali)

- Durante il trattamento con insulina, si può verificare uno stato di ipoglicemia (vedere Sezioni 8.3 e 8.4).

- Un notevole miglioramento o peggioramento del controllo glicemico può causare un peggioramento temporaneo della vista. Nei pazienti con retinopatia proliferativa (una malattia degli occhi conseguente al diabete) gravi attacchi ipoglicemici possono essere causa di cecità.

- Nelle aree della cute dove è iniettata insulina, il tessuto adiposo può ridursi o tumefarsi (lipoatrofia e lipoipertrofia). In entrambi i casi, può essere diminuito l'assorbimento locale di insulina. Questo problema può essere ridotto o abolito con la rotazione continua del sito di iniezione all'interno di una determinata area.

- Talvolta si può notare l'arrossamento non specifico e transitorio nel sito di iniezione. Reazioni allergiche (prurito, papule, eritema, indurimento o gonfiore nella o sotto la pelle, o un inconsueto e intenso dolore nel sito di iniezione) sono rare. Tali reazioni di ipersensibilità possono anche diffondersi nell'area circostante il sito di iniezione.
  Le reazioni di ipersensibilità grave sono, comunque, molto rare. Esse possono causare reazioni cutanee sistemiche, edemi della cute e delle mucose, broncospasmo ed ipotensione. In casi eccezionali, tali reazioni di ipersensibilità possono portare ad un collasso cardiocirculatorio e possono costituire un pericolo per la vita.

- La somministrazione di insulina può determinare la formazione di anticorpi anti-insulina (sostanze che agiscono contro l'insulina). Comunque, solo in rari casi la presenza di tali anticorpi renderà necessario un aggiustamento del dosaggio di insulina.

- Un temporaneo aumento di ritenzione idrica nell'organismo può determinare, ad esempio, gonfiore nelle zone del polpaccio e delle anche, in particolare se si è avuto un marcato miglioramento del controllo glicemico.

Occorre parlare con il proprio medico ed il proprio farmacista se compaiono gli effetti indesiderati prima indicati o altri non menzionati o non attesi. Occorre parlare immediatamente con il medico qualora questi effetti siano intensi o si manifestino all'improvviso.

14. CONSERVAZIONE E PERIODO DI VALIDITA'

- La data di scadenza é riportata sull'etichetta esterna e sulla etichetta delle cartucce. Non utilizzare Insuman Comb 50 dopo la data di scadenza. Il medicinale deve essere mantenuto al riparo dalla luce diretta ad una temperatura compresa fra + 2°C e + 8°C (ad esempio in frigorifero). L'insulina non deve essere congelata. Occorre assicurarsi che Insuman Comb 50 non sia in contatto diretto con il compartimento congelatore o con pacchi congelati.

- Se le cartucce sono state poste fuori dal frigorifero sia per l'uso (OptiPen) o per essere mantenute di ricambio (solo per un breve periodo), esse possono essere conservate a temperatura fino a + 25°C. Tuttavia devono porsi al riparo da una fonte di calore (termosifone) o da luce diretta (sole diretto o lampada). Se mantenute in queste condizioni possono essere conservate per un massimo di 28 giorni, al termine dei quali non devono più essere usate.
  Le cartucce in uso (nell'OptiPen) non devono essere conservate in frigorifero.

- Dopo aver miscelato, il liquido deve apparire uniformemente lattiginoso. Esso non può essere usato se la sospensione rimane chiara o, per esempio, se si formano piccoli grumi, particelle o fiocchi o simili al suo interno o sulla parete o sul fondo della cartuccia.
  In questi casi deve essere utilizzata un'altra cartuccia il cui contenuto abbia un aspetto uniforme.
  Deve essere utilizzata un'altra cartuccia nel caso in cui si noti che il controllo glicemico sia peggiorato in maniera inattesa. Ciò può essere dovuto al fatto che l'insulina abbia perso parte della sua efficacia, ad esempio per una conservazione non corretta (altre cause di un. possibile aumento di glicemia si trovano nel Sezione 8.2). Se si pensa di avere dei problemi con l'insulina, occorre parlare con il proprio medico o con il farmacista.

15. DATA DI REDAZIONE DEL PRESENTE FOGLIETTO ILLUSTRATIVO

16. ALTRE INFORMAZIONI

Ricordarsi che il farmaco è strettamente per uso personale. Non può essere dato a nessun altro. Può essere dannoso anche per quei soggetti che hanno gli stessi vostri sintomi.

Tenere il medicinale fuori dalla portata dei bambini.

Questo foglietto illustrativo contiene informazioni importanti su questo farmaco. Il suo testo viene aggiornato continuamente. Si prega di leggere attentamente. In caso di dubbi od ulteriori informazioni, consultare il proprio medico o il proprio farmacista.

1. NOME DEL PRODOTTO

Insuman Comb 50 40 U.I./ml in fiale
Insulina umana

2. PRINCIPI ATTIVI ED ECCIPIENTI

Principio attivo: Insulina (40 Unità Internazionali [U.I.] per millilitro [ml]).
Eccipienti (altri ingredienti): Protamina solfato, m-cresolo, fenolo, cloruro di zinco, sodio diidrogeno fosfato biidrato, glicerolo, sodio idrossido, acido cloridrico (per l'aggiustamento del pH) e acqua per preparazioni iniettabili.
L'insulina contenuta in Insuman Comb 50 viene fabbricata attraverso la tecnologia del DNA ricombinante ed è identica all'insulina che si trova nel nostro organismo ("insulina umana").
Insuman Comb 50 è una preparazione di insulina con pronta attività e durata d'azione moderatamente lunga.
Il 50% dell'insulina è disciolta in acqua; il rimanente 50% è presente come fini cristalli di insulina protamina.

3. FORMA FARMACEUTICA E PRESENTAZIONI

Insuman Comb 50 è una sospensione per iniezione sottocutanea o, in casi eccezionali, intramuscolare.
Ogni fiala contiene 10 ml, equivalenti a 400 U.I. di insulina. Sono disponibili confezioni da 1 e da 5 fiale.

4. CATEGORIA FARMACOTERAPEUTICA
(Che cosa è Insuman Comb 50?)

Insuman Comb 50 viene usato nel trattamento del diabete mellito (una condizione patologica in cui l'organismo non produce abbastanza insulina per controllare i livelli di zucchero nel sangue).

5. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO E PRODUTTORE

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio del prodotto e il produttore è Hoechst AG, D-65926 Frankfurt am Main, Germania.

6. INDICAZIONE TERAPEUTICA
(Per cosa viene impiegato Insuman Comb 50?)

Insuman Comb 50 viene impiegato nel trattamento del diabete mellito ("diabete").

7. CONTROINDICAZIONI
(Quando e come non deve essere usato Insuman Comb 50)

- Non iniettatevi la vostra insulina quando sospettate o siete sicuri di avere una ipoglicemia (ipo=bassi livelli di zucchero nel sangue). Inoltre non iniettatevi insulina se avete il sospetto o la certezza di una incipiente ipoglicemia. Testate il vostro glucosio ematico per confermare la ipoglicemia.

- Normalmente non si deve usare o continuare ad usare Insuman Comb 50 se si è allergici all'insulina o a uno degli eccipienti (vedi Sezione 2). Tuttavia, occorre evitare di interrompère bruscamente il trattamento, in quanto tale sospensione potrebbe condurre ad una grave iperglicemia (livelli molto alti di zucchero nel sangue) ed a uno stato di chetoacidosi (accumulo di acido nel sangue in quanto l'organismo sta metabolizzando i grassi anziche lo zucchero). Al contrario, occorre consultare immediatamente un medico che stabilirà la vera natura dell'allergia e potrà consigliarvi su quanto occorre che sia fatto.

- In caso di stenosi dei vasi cerebrali o delle coronarie, od in caso di malattie oculari (la cosiddetta retinopatia proliferativa) il vostro medico potrebbe consigliarvi di evitare di tenere uno stretto controllo glicemico. ciò è per ridurre il rischio di ipoglicemia che potrebbe influire sul vostro cuore, sul vostro cervello e sui vostri occhi.

- Non bisogna iniettare Insuman Comb 50 in una vena (vaso sanguigno). Non bisogna usare questo prodotto in pompe per insulina o altre pompe per infusione; per l'uso con tali apparecchi sono disponibili preparazioni speciali di insulina.

8. SPECIALI AVVERTENZE E PRECAUZIONI

8.1 Generalità

- Attenersi scrupolosamente alle istruzioni che il vostro medico vi ha fornito per il dosaggio dell'insulina, i controlli da eseguire (sul sangue e sulle urine), la dieta e l'attività fisica (lavoro fisico ed esercizio).

  Nel caso di un cambiamento della dieta, dell'attività fisica o della routine quotidiana (ad esempio, in caso di vacanze o di malattia) potrebbe essere necessario un cambiamento nel trattamento e nei controlli da eseguire. In questi casi, consultare il medico. Il medico deve essere immediatamente interpellato se si notano difficolta nel raggiungere un buon controllo della glicemia.

- Quando si inizia il trattamento con Insuman Comb 50, occorre essere informati sui possibili rischi che diabete e trattamento con insulina comportano. Di questi i più importanti sono:
  - iperglicemia grave e chetoacidosi. Ciò può accadere, ad esempio, quando non si è assunta del tutto insulina oppure se ne è assunta una dose non sufficiente (vedi Sezione 8.2).
  - ipoglicemia. Ciò può accadere, ad esempio, quando si inietta una dose troppo elevata di insulina (vedi Sezione 8.3).

  Il paziente deve essere sempre pronto a rilevare i sintomi che caratterizzano tali condizioni (vedere Sezioni 8.2 e 8.3). Entrambe le situazioni possono risultare pericolose per la vita qualora non siano trattate in modo appropriato o con ritardo. Per questo è necessario sapere come comportarsi se si pensa o si è certi di essere in una delle situazioni precedentemente indicate. In ogni caso si deve contattare il proprio medico.

- Il paziente deve informare i familiari e i colleghi di lavoro della sua condizione di diabetico. Per qualsiasi emergenza dovrebbe portare con sè una carta di identificazione che lo qualifichi come diabetico o informazioni similari.

8.2 Cause e sintomi di iperglicemia

- L'iperglicemia, accompagnata da acidosi, può presentarsi, nei casi in cui:
  - non sia stata iniettata insulina o si sia somministrata una quantità insufficiente od ancora quando questa sia meno efficace (ad esempio, per difettosa conservazione).
  - l'esercizio fisico sia ridotto, oppure si sia in presenza di stress emotivi o fisici, dovuti a trauma, intervento chirurgico, infezione febbrile o altra patologia.
  - si stiano assumendo o siano stati assunti altri farmaci (vedere Sezione 9).

- I segni e i sintomi di uno squilibrio metabolico iperglicemico comprendono sete, aumento della diuresi, presenza di glucosio o corpi chetonici nelle urine, astenia, disidratazione cutanea, arrossamento del viso, perdita dell'appetito, un abbassamento della pressione sanguigna e tachicardia. Una situazione di chetoacidosi può essere presente se si ha dolore addominale, una respirazione profonda e rapida, sonnolenza o perdita di coscienza.

- In alcuni pazienti come quelli in gravi condizioni, ai quali sia stata bruscamente interrotta la terapia con insulina, possono sviluppare iperglicemia in poche ore.

- Occorre controllare la glicemia e l'eventuale presenza di corpi chetonici nelle urine il più presto possibile qualora intervengano sintomi di iperglicemia o chetoacidosi.

- Non appena si creda di essere in tali situazioni occorre contattare il proprio medico. Un'iperglicemia grave od una chetoacidosi dovranno sempre essere trattate da un medico generalmente in ambiente ospedaliero.

8.3 Cause e sintomi di ipoglicemia

- L'ipoglicemia può svilupparsi nel caso in cui, per esempio,
  - le dosi di insulina risultino troppo alte rispetto alla reale necessita.
  - dopo una somministrazione, non sia stato consumato il pasto o non si sia mangiato a sufficienza o il cibo contenga una quantità di carboidrati (zucchero o sostanze simili allo zucchero) inferiore a quella normalmente assunta o se, a causa di vomito o diarrea, si perdano carboidrati.
  - si assuma alcool, particolarmente nel caso di piccoli pasti o di digiuno.
  - ci si sottoponga a un esercizio fisico non abituale, aumentato o prolungato.
  - sia intercorso un ricovero per un intervento chirurgico, per una malattia febbrile o per altre patologie od ancora si sia sottoposti ad altri tipi di stress.
  - si stia assumendo o si siano assunti altri farmaci (vedere Sezione 9).

L'ipoglicemia può inoltre essere legata ad una variazione della funzionalità renale, ad una diminuzione della funzionalità epatica o ad altre patologie, come l'ipotiroidismo. Il rischio di ipoglicemia aumenta quando, ad esempio,
- si sia all'inizio del trattamento o si stia passando ad un diverso tipo di insulina.
- si sia ricevuto un trattamento "intensivo" di insulina e quindi i livelli di zucchero nel sangue siano pressoche normali, o si presentino marcate fluttuazioni dei livelli di glucosio ematico.
- si sia variata l'area di iniezione.

Un certo tipo di sintomi indica che l'ipoglicemia si sta sviluppando o è già presente. Alcuni di questi indicano un mancato apporto di zucchero a livello cerebrale, altri indicano la reazione dell'organismo ad un abbassamento dello zucchero nel sangue. Occorre saper riconoscere tutti questi sintomi.

I sintomi che indicano una riduzione di zucchero a livello cerebrale comprendono emicrania, fame insaziabile, nausea, vomito, apatia, sonnolenza, disturbi del sonno, inquietudine, aggressività, difficoltà di concentrazione, riduzione della capacità di reazione, umore depresso, confusione, difficoltà di parola (talvolta afasia), disordini della vista, tremore, paresi, disturbi sensoriali (parestesia), sensazione di formicolio e di intorpidimento della bocca, vertigini, perdita dell'autocontrollo, incapacità di provvedere a sè stessi, convulsioni, perdita della conoscenza. Un'iperglicemia grave può determinare un danno cerebrale permanente in modo particolare in quei pazienti che già soffrono di disturbi circolatori cerebrali. Tuttavia molti pazienti con diabete ben controllato possono manifestare lievi episodi ipoglicemici senza sperimentare alcun grave sintomo neurologico da ipoglicemia.

I sintomi che caratterizzano la reazione del corpo ad un abbassamento di glucosio ematico comprendono sudorazione, cute umida, ansia, tachicardia, ipertensione, palpitazioni e battito cardiaco irregolare. Se si soffre di stenosi delle coronarie questa alterazione può causare dolore al torace (angina pectoris) ed in casi eccezionali un attacco cardiaco.

Spesso i sintomi che caratterizzano la reazione del corpo ad una diminuzione della glicemia si manifestano prima di quelli che si evidenziano in seguito ad una diminuzione della glicemia nel cervello. Spesso questi sintomi precedono quelli neurologici, e più essi sono marcati e maggiore è la diminuzione di glucosio a livello ematico.

I primi sintomi caratteristici di uno stato di ipoglicemia ("sintomi di allarme") possono variare, essere meno evidenti o addirittura assenti:
- se si è anziani.
- dopo un precedente episodio ipoglicemico (ad esempio il giorno prima) o quando l'ipoglicemia si sviluppa gradualmente.
- quando i livelli di glicemia sono quasi normali o decisamente migliorati (ad esempio dopo un cambiamento dalla insulina animale ad insulina umana).
- in pazienti con una lunga storia di diabete o nel caso di pazienti affetti da alcune malattie neuropatiche (neuropatia autonomica) causate dal diabete.
- in pazienti che ricevono contemporaneamente certi altri trattamenti farmacologici (vedere il Sezione 9).

Se i sintomi di allarme caratteristici si presentano variati, di debole intensità o del tutto assenti, si può sviluppare una grave ipoglicemia (con perdita della coscienza) senza riconoscerla per tempo e chiaramente come in precedenza. Pertanto potreste non avere l'opportunità di intervenire sull'ipoglicemia. Tentate pertanto di avere una buona conoscenza dei vostri sintomi spia dell'ipoglicemia. Controlli glicemici più frequenti possono essere d'aiuto nell'identificare lievi episodi ipoglicemici che potrebbero altrimenti passare inosservati. Occorre, inoltre, evitare tutte quelle situazioni, quali ad esempio la guida dell'automobile, che possono essere rischiose, per voi e per gli altri, a causa dello stato ipoglicemico, fino a quando non si sia presa confidenza nel riconoscere i sintomi spia.

8.4 Cosa è importante fare in uno stato ipoglicemico?

1. Insulina non deve essere somministrata. Assumere immediatamente 10 - 20 g di zucchero, ad esempio glucosio, cubetti di zucchero o una bevanda contenente dolcificanti zuccherini. Attenzione: i dolcificanti artificiali e i generi alimentari contenenti dolcificanti artificiali anziche zucchero (ad esempio bevande dietetiche) non sono di aiuto negli stati ipoglicemici.
2. Inoltre, consumare del cibo che possa causare un rilascio di zucchero nel sangue per un lungo periodo di tempo (ad esempio il pane). Occorre assicurarsi di aver discusso di tutto ciò precedentemente con il proprio medico.
3. Se l'ipoglicemia si ripresenta, assumere nuovamente 10 - 20 g di zucchero.
4. Occorre parlare con il proprio medico appena ci si accorge dell'impossibilità di controllare l'ipoglicemia, o nel caso in cui questa si ripresenti.

Portare con sè sempre almeno 20 g di zucchero.
Se non si è in grado di deglutire o se si perde conoscenza, occorre intervenire con un'iniezione di glucosio o di glucagone (un farmaco che inibisce l'azione dell'insulina). Queste iniezioni sono giustificate anche se non è certo che si sia sviluppata ipoglicemia.

E' opportuno, se possibile, controllare la glicemia immediatamente dopo avere assunto dello zucchero per avere conferma se si aveva in corso un episodio ipoglicemico.

8.5 Malattie e lesioni

Se si è malati o si hanno gravi lesioni vi è un rischio di iperglicemia e chetoacidosi. e di ipoglicemia se non ci si alimenta a sufficienza. In tal caso il controllo del diabete può richiedere molta esperienza e nella maggior parte dei casi è necessario l'intervento del medico. E' necessario quindi contattare il proprio medico rapidamente ed inoltre non sospendere il trattamento con l'insulina nonche l'assunzione di carboidrati. E' anche necessario tenere informate le persone che vi circondano del Vostro bisogno di insulina.

8.6 Viaggi

Prima di iniziare un viaggio occorre chiarire con il proprio medico tutte le necessità legate alla terapia diabetica. Queste comprendono: approvvigionamento di insulina nel paese di destinazione, sufficienti riserve di insulina e siringhe, corretta conservazione dell'insulina durante il viaggio, intervallo dei pasti e della somministrazione di insulina, cambiamento del fuso orario secondo le zone geografiche interessate, rischi possibili di contrarre nuove malattie nei paesi visitati.

9. INTERAZIONI
(Insulina ed altri farmaci, insulina ed alcol)

- Alcuni farmaci possono determinare una caduta dei valori di glucosio ematico (rischio di ipoglicemia), altri determinarne un aumento ed altri ancora variare la sua concentrazione in entrambi i sensi. In ogni caso è necessaria una ottimizzazione del dosaggio di insulina. Inoltre, se si sospende un farmaco che tende ad abbassare i valori glicemici, occorre ricordarsi che tali valori tenderanno a risalire; se viceversa si sospende un farmaco che tende ad aumentarli, questi scenderanno, con il rischio di una ipoglicemia.

- E' necessario informare il medico su tutti i farmaci assunti, anche quelli che non richiedono alcuna prescrizione. Chiedere al medico se e come tali farmaci agiscano sulla glicemia e se occorre prendere delle contromisure.

- Vengono di seguito riportati degli esempi di farmaci che interferiscono sulla glicemia o sul riconoscimento dei sintomi spia dell'ipoglicemia:

  I livelli glicemici possono abbassarsi se si assumono altri farmaci per il diabete; ACE inibitori; acido acetilsalicilico e altri salicilati come l'acido para-amminosalicilico (specialmente ad alte dosaggi); amfetamine; steroidi anabolizzanti ed ormoni sessuali maschili; cibenzolina; ciclofosfamide; disopiramide; fenfluramina; fibrati; fluoxetina; guanetidina; ifosfamide; MAO inibitori; pentossifillina; perexilina; fenossibenzamina; fentolamina; propoxifene; somatostatina e analoghi della somatostatina; antibiotici sulfamidici; tetracicline; tritoqualina; trofosfamide.

  I livelli glicemici possono aumentare se si assumono farmaci quali ACTH (corticotropina); barbiturici; corticosteroidi ("cortisone"); danazolo; diazossido; diuretici; doxazosina; epinefrina, salbutamolo, terbutamina ed altri agenti simpatico-mimetici; acido nicotinico (ad alte dosi); estrogeni e progesterone (ad esempio la pillola anticoncezionale); eparina; fenotiazina, fentoina; glucagone; isoniazide; lassativi (dopo uso prolungato); ormoni tiroidei; prazosin; somatotropina.

  I vostri livelli ematici di glucosio possono ridursi o aumentare se assumete clonidina, reserpina e sali di litio. La pentamidina può causare ipoglicemia, a volte seguita da iperglicemia.

  I beta-bloccanti possono aumentare la glicemia. Inoltre se si è ipoglicemici tale situazione può peggiorare poiche i beta-bloccanti riducono le difese naturali che contrastano tale situazione. Oltre ai beta-bloccanti, altri farmaci simpaticolitici (ad esempio clonidina, guanitidina e reserpina) possono ridurre od annullare i segni di allarme di una reazione ipoglicemica.

- L'alcool può causare un aumento della glicemia nel sangue. Inoltre una grande quantità di alcool potrebbe aumentare la possibilità che tale evento si verifichi e determinare la sua intensità. Deve essere tenuto in considerazione il contenuto di zucchero in una bevanda alcolica.

10. GRAVIDANZA ED ALLATTAMENTO

- Occorre informare il proprio medico se si pensa di iniziare una gravidanza o se si è già in gravidanza. Le quantità di insulina richieste variano durante la gravidanza e dopo il parto, e sia stati di iperglicemia, sia di ipoglicemia possono danneggiare il bambino. Pertanto, la vostra glicemia deve essere attentamente controllata particolarmente in questo periodo. Tuttavia non si ha esperienza con l'uso di Insuman Comb 50 in gravidanza.

- Durante l'allattamento potrebbero essere richiesti aggiustamenti del vostro dosaggio insulinico e della vostra dieta.

11. GUIDA DELL'AUTO ED USO DELLE MACCHINE

La capacità di concentrarsi e reagire può mutare a causa di ipoglicemia o iperglicemia e chetoacidosi (vedere Sezioni 8.2 e 8.3). Si possono riscontrare problemi anche per la diminuzione della vista (vedere Sezione 13). Occorre pertanto prestare particolare attenzione in tutte le situazioni che possono esporvi ad un rischio (ad esempio, nella guida di un'auto o nel lavoro con delle macchine).

12. ISTRUZIONI PER L'USO

12.1 Posologia e modo di somministrazione
(Quale, quando e come somministrare una dose di Insuman Comb 50?)

- Il trattamento deve essere iniziato e controllato da un medico. Stabilito lo stile di vita ed eseguiti i tests glicemici, il medico determinera il tipo di insulina più appropriato, il dosaggio giornaliero necessario, e l'intervallo delle iniezioni.

- La dose di insulina dipende dai valori di glicemia e da come siano pianificati attività fisica e pasti.
  Normalmente Insuman Comb 50 viene iniettata sotto cute 20 - 30 minuti prima di un pasto.

- Il medico offrirà adeguate istruzioni su come e dove iniettare l'insulina. E' bene consultare il medico prima di cambiare la zona di iniezione. Tuttavia per ogni iniezione si può variare la zona di iniezione all'interno dell'area prestabilita per somministrare l'insulina. Il medico inoltre avrà cura di indicare in quali situazioni e con quale frequenza occorre eseguire gli esami ematologici, e se sono necessarie analisi delle urine.

- **Insuman Comb 50 non deve essere iniettato in vena.**
  Il diabete non può essere trattato con insulina per via orale.

- Insuman Comb 50 contiene 40 U.I. di insulina per ml. Solo le siringhe adatte per questa concentrazione (40 U.I. per ml) devono essere utilizzate. Le siringhe non devono contenere altri farmaci o loro residui (per esempio: tracce di eparina).

- Prima di aspirare insulina dalla fiala la prima volta, togliere la capsula di protezione in plastica.

- Immediatamente prima di aspirare dalla fiala con la siringa, l'insulina deve essere agitata con cura. Per effettuare questa manovra, occorre ruotare la fiala ponendola in diagonale fra il palmo delle mani. Non agitare vigorosamente le fiale perchè ciò può danneggiare l'insulina e provocare la formazione di schiuma. La schiuma può interferire con la corretta misurazione della dose.

- Le bolle d'aria devono essere rimosse prima dell'iniezione.
  Fare attenzione che nè alcool nè altri disinfettanti contaminino l'insulina. Non miscelare l'insulina con nessun altro medicinale.

- Insuman Comb 50 può essere miscelata con tutte le preparazioni di insulina umana Hoechst, ECCETTO quelle approntate specificatamente per l'utilizzo in pompe per insulina. Inoltre NON si deve miscelare con insuline animali.

- Il medico potrà dirvi se è necessario miscelare insuline umane Hoechst. Se si necessita di una miscela, aspirare l'altra insulina nella siringa prima di Insuman Comb 50. E' opportuno iniettare subito dopo la miscelazione.
  Non devono essere mescolate insuline a differente concentrazione (ad esempio, 100 U.I. per ml e 40 U.I. per ml).

12.2 **Errori nel dosaggio**
(Cosa fare se è stata iniettata troppa insulina o si è dimenticata una dose)

- Se è stata **iniettata troppa insulina**, si può presentare uno stato di ipoglicemia. In generale, per prevenire l'ipoglicemia occorre fare pasti più sostanziosi e controllare la glicemia. Per informazioni sul trattamento dell'ipoglicemia, vedere Sezione 8.4.

- Se è stata **dimenticata una somministrazione** la glicemia tende ad aumentare in modo significativo.

Occorre aver concordato precedentemente con il proprio medico quali misure adottare.

13. EFFETTI INDESIDERATI
(Effetti collaterali)

- Durante il trattamento con insulina, si può verificare uno stato di ipoglicemia (vedere Sezioni 8.3 e 8.4).

- Un notevole miglioramento o peggioramento del controllo glicemico può causare un peggioramento temporaneo della vista. Nei pazienti con retinopatia proliferativa (una malattia degli occhi conseguente al diabete) gravi attacchi ipoglicemici possono essere causa di cecità.

- Nelle aree della cute dove è iniettata insulina, il tessuto adiposo può ridursi o tumefarsi (lipoatrofia e lipoipertrofia). In entrambi i casi, può essere diminuito l'assorbimento locale di insulina. Questo problema può essere ridotto o abolito con la rotazione continua del sito di iniezione all'interno di una determinata area.

- Talvolta si può notare l'arrossamento non specifico e transitorio nel sito di iniezione. Reazioni allergiche (prurito, papule, eritema, indurimento o gonfiore nella o sotto la pelle, o un inconsueto e intenso dolore nel sito di iniezione) sono rare. Tali reazioni di ipersensibilità possono anche diffondersi nell'area circostante il sito di iniezione.
  Le reazioni di ipersensibilità grave sono, comunque, molto rare. Esse possono causare reazioni cutanee sistemiche, edemi della cute e delle mucose, broncospasmo ed ipotensione. In casi eccezionali, tali reazioni di ipersensibilità possono portare ad un collasso cardiocirculatorio e possono costituire un pericolo per la vita.

- La somministrazione di insulina può determinare la formazione di anticorpi anti-insulina (sostanze che agiscono contro l'insulina). Comunque, solo in rari casi la presenza di tali anticorpi renderà necessario un aggiustamento del dosaggio di insulina.

- Un temporaneo aumento di ritenzione idrica nell'organismo può determinare, ad esempio, gonfiore nelle zone del polpaccio e delle anche, in particolare se si è avuto un marcato miglioramento del controllo glicemico.

Occorre parlare con il proprio medico ed il proprio farmacista se compaiono gli effetti indesiderati prima indicati o altri non menzionati o non attesi. Occorre parlare immediatamente con il medico qualora questi effetti siano intensi o si manifestino all'improvviso.

14. CONSERVAZIONE E PERIODO DI VALIDITA'

- La data di scadenza é riportata sull'etichetta esterna e sulla etichetta delle fiale. Non utilizzare Insuman Comb 50 dopo la data di scadenza. Il medicinale deve essere mantenuto al riparo dalla luce diretta ad una temperatura compresa fra + 2°C e + 8°C (ad esempio in frigorifero). L'insulina non deve essere congelata. Occorre assicurarsi che Insuman Comb 50 non sia in contatto diretto con il compartimento congelatore o con pacchi congelati.

- La fiala in uso può essere conservata a temperatura fino a + 25°C. Tuttavia essa deve essere mantenuta al riparo da una fonte di calore (termosifone) o da luce diretta (sole diretto o lampada). Se mantenuta in queste condizioni può essere conservata per un massimo di 28 giorni, al termine dei quali non deve più essere usata. E' utile annotare la data del primo utilizzo sull'etichetta.

- Dopo aver miscelato correttamente, la sospensione deve apparire uniformemente lattiginosa. La sospensione non può essere usata nel caso rimanga limpida o se, per esempio, si formano piccoli grumi, particelle o fiocchi o simili al suo interno o sulla parete o sul fondo della fiala.
  In questi casi deve essere utilizzata un'altra fiala il cui contenuto abbia un aspetto uniforme.
  Deve essere utilizzata un'altra fiala nel caso in cui si noti che il controllo glicemico sia peggiorato in maniera inattesa. Ciò può essere dovuto al fatto che l'insulina abbia perso parte della sua efficacia, ad esempio per una conservazione non corretta (altre cause di un possibile aumento di glicemia si trovano nella Sezione 8.2). Se si pensa di avere dei problemi con l'insulina, occorre parlare con il proprio medico o con il farmacista.

15. DATA DI REDAZIONE DEL PRESENTE FOGLIETTO ILLUSTRATIVO

16. ALTRE INFORMAZIONI

Ricordarsi che il farmaco è strettamente per uso personale. Non può essere dato a nessun altro. Può essere dannoso anche per quei soggetti che hanno gli stessi vostri sintomi.

Tenere il medicinale fuori dalla portata dei bambini.

Questo foglietto illustrativo contiene informazioni importanti su questo farmaco. Il suo testo viene aggiornato continuamente. Si prega di leggere attentamente. In caso di dubbi od ulteriori informazioni, consultare il proprio medico o il proprio farmacista.

1. NOME DEL PRODOTTO

Insuman Infusat 100 U.I./ml in fiale, per l'uso in pompe
Insulina umana

2. PRINCIPI ATTIVI ED ECCIPIENTI

Principio attivo: insulina (100 Unità Internazionali [U.I.] per millilitro [ml]).
Eccipienti (altri ingredienti): Fenolo, cloruro di zinco, trometamolo, poloxamer 171, glicerolo, acido cloridrico (per l'aggiustamento del pH), acqua per preparazioni iniettabili.
L'insulina contenuta in Insuman Infusat viene fabbricata attraverso la tecnologia del DNA ricombinante ed è identica all'insulina che si trova nel nostro organismo ("insulina umana").
Insuman Infusat è una preparazione di insulina con esordio di attività rapido e breve durata d'azione.

3. FORMA FARMACEUTICA E PRESENTAZIONI

Insuman Infusat è una soluzione per iniezione sottocutanea o, in casi eccezionali, intramuscolare.
Ogni fiala contiene 10 ml, equivalenti a 1000 U.I. di insulina. Sono disponibili confezioni da 3 fiale.
Insuman Infusat deve essere utilizzata solo in pompe per insulina adatte a questa insulina.

4. CATEGORIA FARMACOTERAPEUTICA
(Che cosa è Insuman Infusat?)

Insuman Infusat viene usato nel trattamento del diabete mellito (una condizione patologica in cui l'organismo non produce abbastanza insulina per controllare i livelli di zucchero nel sangue).

5. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO E PRODUTTORE

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio del prodotto e il produttore è Hoechst AG, D-65926 Frankfurt am Main, Germania.

6. INDICAZIONI TERAPEUTICHE
(Per cosa viene impiegato Insuman Infusat?)

Insuman Infusat viene impiegato nel trattamento del diabete mellito ("diabete").

7. CONTROINDICAZIONI
(Quando e come non deve essere usato Insuman Infusat)

- Non iniettatevi la vostra insulina quando sospettate o siete sicuri di avere una ipoglicemia (ipo=bassi livelli di zucchero nel sangue). Inoltre non iniettatevi insulina se avete il sospetto o la certezza di una incipiente ipoglicemia. Testate il vostro glucosio ematico per confermare la ipoglicemia.

- Normalmente non si deve usare o continuare ad usare Insuman Infusat se si è allergici all'insulina o a uno degli eccipienti (vedi Sezione 2). Tuttavia, occorre evitare di interrompere bruscamente il trattamento, in quanto tale sospensione potrebbe condurre ad una grave iperglicemia (livelli molto alti di zucchero nel sangue) ed a uno stato di chetoacidosi (accumulo di acido nel sangue in quanto l'organismo sta metabolizzando i grassi anzichè lo zucchero). Al contrario, occorre consultare immediatamente un medico che stabilirà la vera natura dell'allergia e potrà consigliarvi su quanto occorre che sia fatto.

- In caso di stenosi dei vasi cerebrali o delle coronarie, od in caso di malattie oculari (la cosiddetta retinopatia proliferativa) il vostro medico potrebbe consigliarvi di evitare di tenere uno stretto controllo glicemico. ciò è per ridurre il rischio di ipoglicemia che potrebbe influire sul vostro cuore, sul vostro cervello e sui vostri occhi.

- Non bisogna utilizzare Insuman Infusat in pompe peristaltiche con tubi in silicone.

- Situazioni nelle quali non si deve iniziare o continuare ad usare pompe per insulina sono descritte nel manuale operativo per tali pompe.

8. SPECIALI AVVERTENZE E PRECAUZIONI

8.1 Generalità

- Attenersi scrupolosamente alle istruzioni che il vostro medico vi ha fornito per il dosaggio dell'insulina, i controlli da eseguire (sul sangue e sulle urine), la dieta e l'attività fisica (lavoro fisico ed esercizio).

  Nel caso di un cambiamento della dieta, dell'attività fisica o della routine quotidiana (ad esempio, in caso di vacanze o di malattia) potrebbe essere necessario un cambiamento nel trattamento e nei controlli da eseguire. In questi casi, consultare il medico. Il medico deve essere immediatamente interpellato se si notano difficolta nel raggiungere un buon controllo della glicemia.

- Quando si inizia il trattamento con Insuman Rapid, occorre essere informati sui possibili rischi che diabete e trattamento con insulina comportano. Di questi i più importanti sono:
  - iperglicemia grave e chetoacidosi. Ciò può accadere, ad esempio, quando non si è assunta del tutto insulina oppure se ne è assunta una dose non sufficiente (vedi Sezione 8.2).
  - ipoglicemia. Ciò può accadere, ad esempio, quando si inietta una dose troppo elevata di insulina (vedi Sezione 8.3).

  Il paziente deve essere sempre pronto a rilevare i sintomi che caratterizzano tali condizioni (vedere Sezioni 8.2 e 8.3). Entrambe le situazioni possono risultare pericolose per la vita qualora non siano trattate in modo appropriato o con ritardo. Per questo è necessario sapere come comportarsi se si pensa o si è certi di essere in una delle situazioni precedentemente indicate. In ogni caso si deve contattare il proprio medico.

- Il paziente deve informare i familiari e i colleghi di lavoro della sua condizione di diabetico. Per qualsiasi emergenza dovrebbe portare con sè una carta di identificazione che lo qualifichi come diabetico o informazioni similari.

8.2 Cause e sintomi di iperglicemia

- L'iperglicemia, accompagnata da acidosi, può presentarsi, nei casi in cui:
  - non sia stata iniettata insulina o si sia somministrata una quantità insufficiente od ancora quando questa sia meno efficace (ad esempio, per difettosa conservazione).
  - quando la pompa di insulina non funziona bene.
  - l'esercizio fisico sia ridotto, oppure si sia in presenza di stress emotivi o fisici, dovuti a trauma, intervento chirurgico, infezione febbrile o altra patologia.
  - si stiano assumendo o siano stati assunti altri farmaci (vedere Sezione 9).

- I segni e i sintomi di uno squilibrio metabolico iperglicemico comprendono sete, aumento della diuresi, presenza di glucosio o corpi chetonici nelle urine, astenia, disidratazione cutanea; arrossamento del viso, perdita dell'appetito, un abbassamento della pressione sanguigna e tachicardia. Una situazione di chetoacidosi può essere presente se si ha dolore addominale, una respirazione profonda e rapida, sonnolenza o perdita di coscienza.

- Occorre controllare la glicemia e l'eventuale presenza di corpi chetonici nelle urine il più presto possibile qualora intervengano sintomi di iperglicemia o chetoacidosi.

- Se si usa una pompa per insulina, in caso di aumento marcato della glicemia, occorre sempre considerare la possibilità di un guasto tecnico (ad esempio, un malfunzionamento della pompa o un'ostruzione del catetere) con una conseguente interruzione della somministrazione di insulina. Ciò in quanto, in questo caso, si possono sviluppare entro poche ore una iperglicemia e una chetoacidosi pericolose. Pertanto, ogniqualvolta si nota un aumento notevole della glicemia occorre controllare la pompa e procedere all'esame delle urine per la ricerca dei corpi chetonici

- Non appena si creda di essere in tali situazioni occorre contattare il proprio medico. Un'iperglicemia grave od una chetoacidosi dovranno sempre essere trattate da un medico generalmente in ambiente ospedaliero.

8.3 Cause e sintomi di ipoglicemia

- L'ipoglicemia può svilupparsi nel caso in cui, per esempio,
  - le dosi di insulina risultino troppo alte rispetto alla reale necessita.
  - dopo una somministrazione, non sia stato consumato il pasto o non si sia mangiato a sufficienza o il cibo contenga una quantità di carboidrati (zucchero o sostanze simili allo zucchero) inferiore a quella normalmente assunta o se, a causa di vomito o diarrea, si perdano carboidrati.
  - si assuma alcool, particolarmente nel caso di piccoli pasti o di digiuno.
  - ci si sottoponga a un esercizio fisico non abituale, aumentato o prolungato.
  - sia intercorso un ricovero per un intervento chirurgico, per una malattia febbrile o per altre patologie od ancora si sia sottoposti ad altri tipi di stress.
  - si stia assumendo o si siano assunti altri farmaci (vedere Sezione 9).

  L'ipoglicemia può inoltre essere legata ad una variazione della funzionalità renale, ad una diminuzione della funzionalità epatica o ad altre patologie, come l'ipotiroidismo. Il rischio di ipoglicemia aumenta quando, ad esempio,
  - si sia all'inizio del trattamento o si stia passando ad un diverso tipo di insulina.
  - si sia ricevuto un trattamento "intensivo" di insulina e quindi i livelli di zucchero nel sangue siano pressoche normali, o si presentino marcate fluttuazioni dei livelli di glucosio ematico.
  - si sia variata l'area di iniezione.

- Un certo tipo di sintomi indica che l'ipoglicemia si sta sviluppando o è già presente. Alcuni di questi indicano un mancato apporto di zucchero a livello cerebrale, altri indicano la reazione dell'organismo ad un abbassamento dello zucchero nel sangue. Occorre saper riconoscere tutti questi sintomi.

  I sintomi che indicano una riduzione di zucchero a livello cerebrale comprendono emicrania, fame insaziabile, nausea, vomito, apatia, sonnolenza, disturbi del sonno, inquietudine, aggressività, difficoltà di concentrazione, riduzione della capacità di reazione, umore depresso, confusione, difficoltà di parola (talvolta afasia), disordini della vista, tremore, paresi, disturbi sensoriali (parestesia), sensazione di formicolio e di intorpidimento della bocca, vertigini, perdita dell'autocontrollo, incapacità di provvedere a sè stessi, convulsioni, perdita della conoscenza. Un'iperglicemia grave può determinare un danno cerebrale permanente in modo particolare in quei pazienti che già soffrono di disturbi circolatori cerebrali. Tuttavia molti pazienti con diabete ben controllato possono manifestare lievi episodi ipoglicemici senza sperimentare alcun grave sintomo neurologico da ipoglicemia.

I sintomi che caratterizzano la reazione del corpo ad un abbassamento di glucosio ematico comprendono sudorazione, cute umida, ansia, tachicardia, ipertensione, palpitazioni e battito cardiaco irregolare. Se si soffre di stenosi delle coronarie questa alterazione puó causare dolore al torace (angina pectoris) ed in casi eccezionali un attacco cardiaco.

Spesso i sintomi che caratterizzano la reazione del corpo ad una diminuzione della glicemia si manifestano prima di quelli che si evidenziano in seguito ad una diminuzione della glicemia nel cervello. Spesso questi sintomi precedono quelli neurologici, e più essi sono marcati e maggiore è la diminuzione di glucosio a livello ematico.

- I primi sintomi caratteristici di uno stato di ipoglicemia ("sintomi di allarme") possono variare, essere meno evidenti o addirittura assenti:
  - se si è anziani.
  - dopo un precedente episodio ipoglicemico (ad esempio il giorno prima) o quando l'ipoglicemia si sviluppa gradualmente.
  - quando i livelli di glicemia sono quasi normali o decisamente migliorati (ad esempio dopo un cambiamento dalla insulina animale ad insulina umana).
  - in pazienti con una lunga storia di diabete o nel caso di pazienti affetti da alcune malattie neuropatiche (neuropatia autonomica) causate dal diabete.
  - in pazienti che ricevono contemporaneamente certi altri trattamenti farmacologici (vedere il Sezione 9).

- Se i sintomi di allarme caratteristici si presentano variati, di debole intensità o del tutto assenti, si può sviluppare una grave ipoglicemia (con perdita della coscienza) senza riconoscerla per tempo e chiaramente come in precedenza. Pertanto potreste non avere l'opportunità di intervenire sull'ipoglicemia. Tentate pertanto di avere una buona conoscenza dei vostri sintomi spia dell'ipoglicemia. Controlli glicemici più frequenti possono essere d'aiuto nell'identificare lievi episodi ipoglicemici che potrebbero altrimenti passare inosservati. Occorre, inoltre, evitare tutte quelle situazioni, quali ad esempio la guida dell'automobile, che possono essere rischiose, per voi e per gli altri, a causa dello stato ipoglicemico, fino a quando non si sia presa confidenza nel riconoscere i sintomi spia.

8.4 Cosa è importante fare in uno stato ipoglicemico?

1. Interrompere la vostra infusione di insulina (se necessario, tirando via l'ago) almeno fino a quando non vi accorgete che siete di nuovo completamente vigili. Assumere immediatamente 10 - 20 g di zucchero, ad esempio glucosio, cubetti di zucchero o una bevanda contenente dolcificanti zuccherini. Attenzione: i dolcificanti artificiali e i generi alimentari contenenti dolcificanti artificiali anziche zucchero (ad esempio bevande dietetiche) non sono di aiuto negli stati ipoglicemici.
2. Inoltre, consumare del cibo che possa causare un rilascio di zucchero nel sangue per un lungo periodo di tempo (ad esempio il pane). Occorre assicurarsi di aver discusso di tutto ciò precedentemente con il proprio medico.
3. Se l'ipoglicemia si ripresenta, assumere nuovamente 10 - 20 g di zucchero.
4. Occorre parlare con il proprio medico appena ci si accorge dell'impossibilità di controllare l'ipoglicemia, o nel caso in cui questa si ripresenti.

Portare con sè sempre almeno 20 g di zucchero.
Se non si è in grado di deglutire o se si perde conoscenza, occorre intervenire con un'iniezione di glucosio o di glucagone (un farmaco che inibisce l'azione dell'insulina). Queste iniezioni sono giustificate anche se non è certo che si sia sviluppata ipoglicemia.

E' opportuno, se possible, controllare la glicemia immediatamente dopo avere assunto dello zucchero per avere conferma se si aveva in corso un episodio ipoglicemico.

8.5 Malattie e lesioni

Se si è malati o si hanno gravi lesioni vi è un rischio di iperglicemia e chetoacidosi, e di ipoglicemia se non ci si alimenta a sufficienza. In tal caso il controllo del diabete può richiedere molta esperienza e nella maggior parte dei casi è necessario l'intervento del medico. E' necessario quindi contattare il proprio medico rapidamente ed inoltre non sospendere il trattamento con l'insulina nonche l'assunzione di carboidrati. E' anche necessario tenere informate le persone che vi circondano del Vostro bisogno di insulina.

8.6 Viaggi

Prima di iniziare un viaggio occorre chiarire con il proprio medico tutte le necessità legate alla terapia diabetica. Queste comprendono: approvvigionamento di insulina nel paese di destinazione, sufficienti riserve di insulina e siringhe, corretta conservazione dell'insulina durante il viaggio, intervallo dei pasti e della somministrazione di insulina, cambiamento del fuso orario secondo le zone geografiche interessate, rischi possibili di contrarre nuove malattie nei paesi visitati.

8.7 Difetti della pompa per insulina

Dovrebbe essere sempre considerata la possibilità che si riscontrino problemi tecnici se, al fine di raggiungere un livello glicemico desiderato

- si deve aggiungere insulina (dose in bolo) a dosi più elevate o più frequenti di quelle abitualmente utilizzate.
- si deve aggiungere insulina (dose in bolo) a dosi più basse o meno sovente di quelle abitualmente utilizzate.

Ugualmente, si consideri la possibilità di un guasto tecnico ogniqualvolta si noti un marcato aumento della glicemia (vedi Sezione 8.2).

Per dettagli sulle precauzioni di sicurezza nell'uso delle pompe per insulina, consultare il manuale dell'operatore.

Quando si utilizza un dispositivo per la somministrazione dell'insulina (come una pompa), occorre avere a disposizione insulina, siringhe ed aghi nel caso in cui si riscontrino problemi con il dispositivo. Se necessario, si può aspirare l'insulina dalla tubofiala in una siringa per iniezione. Inoltre occorre ricordare che l'insulina nella tubofiala ha una concentrazione di 100 U.I. per ml per cui occorre utilizzare solo quelle siringhe che abbiano questa capacità (100 U.I. per ml).

9. INTERAZIONI
(Insulina ed altri farmaci, insulina ed alcol)

- Alcuni farmaci possono determinare una caduta dei valori di glucosio ematico (rischio di ipoglicemia), altri determinarne un aumento ed altri ancora variare la sua concentrazione in entrambi i sensi. In ogni caso è necessaria una ottimizzazione del dosaggio di insulina. Inoltre, se si sospende un farmaco che tende ad abbassare i valori glicemici, occorre ricordarsi che tali valori tenderanno a risalire; se viceversa si sospende un farmaco che tende ad aumentarli, questi scenderanno, con il rischio di una ipoglicemia.

- E' necessario informare il medico su tutti i farmaci assunti, anche quelli che non richiedono alcuna prescrizione. Chiedere al medico se e come tali farmaci agiscano sulla glicemia e se occorre prendere delle contromisure.

- Vengono di seguito riportati degli esempi di farmaci che interferiscono sulla glicemia o sul riconoscimento dei sintomi spia dell'ipoglicemia:

  I livelli glicemici possono abbassarsi se si assumono altri farmaci per il diabete: ACE inibitori; acido acetilsalicilico e altri salicilati come l'acido para-amminosalicilico (specialmente ad alte dosaggi); amfetamine; steroidi anabolizzanti ed ormoni sessuali maschili; cibenzolina; ciclofosfamide; disopiramide; fenfluramina; fibrati; fluoxetina; guanetidina; ifosfamide; MAO inibitori; pentossifillina; perexilina; fenossibenzamina; fentolamina; propoxifene; somatostatina e analoghi della somatostatina; antibiotici sulfamidici; tetracicline; tritoqualina; trofosfamide.

  I livelli glicemici possono aumentare se si assumono farmaci quali ACTH (corticotropina); barbiturici; corticosteroidi ("cortisone"); danazolo; diazossido; diuretici; doxazosina; epinefrina, salbutamolo, terbutamina ed altri agenti simpatico-mimetici; acido nicotinico (ad alte dosi); estrogeni e progesterone (ad esempio la pillola anticoncezionale); eparina; fenotiazina, fentoina; glucagone; isoniazide; lassativi (dopo uso prolungato); ormoni tiroidei; prazosin; somatotropina.

  I vostri livelli ematici di glucosio possono ridursi o aumentare se assumete clonidina, reserpina e sali di litio. La pentamidina può causare ipoglicemia, a volte seguita da iperglicemia.

  I beta-bloccanti possono aumentare la glicemia. Inoltre se si è ipoglicemici tale situazione può peggiorare poiche i beta-bloccanti riducono le difese naturali che contrastano tale situazione. Oltre ai beta-bloccanti, altri farmaci simpaticolitici (ad esempio clonidina, guanitidina e reserpina) possono ridurre od annullare i segni di allarme di una reazione ipoglicemica.

- L'alcool può causare un aumento della glicemia nel sangue. Inoltre una grande quantità di alcool potrebbe aumentare la possibilità che tale evento si verifichi e determinare la sua intensità. Deve essere tenuto in considerazione il contenuto di zucchero in una bevanda alcolica.

10. GRAVIDANZA ED ALLATTAMENTO

- Occorre informare il proprio medico se si pensa di iniziare una gravidanza o se si è già in gravidanza. Le quantità di insulina richieste variano durante la gravidanza e dopo il parto. e sia stati di iperglicemia, sia di ipoglicemia possono danneggiare il bambino. Pertanto, la vostra glicemia deve essere attentamente controllata particolarmente in questo periodo. Tuttavia non si ha esperienza con l'uso di Insuman Infusat in gravidanza.

- Durante l'allattamento potrebbero essere richiesti aggiustamenti del vostro dosaggio insulinico e della vostra dieta.

11. GUIDA DELL'AUTO ED USO DELLE MACCHINE

La capacità di concentrarsi e reagire può mutare a causa di ipoglicemia o iperglicemia e chetoacidosi (vedere Sezioni 8.2 e 8.3). Si possono riscontrare problemi anche per la diminuzione della vista (vedere Sezione 13). Occorre pertanto prestare particolare attenzione in tutte le situazioni che possono esporvi ad un rischio (ad esempio, nella guida di un'auto o nel lavoro con delle macchine).

12. ISTRUZIONI PER L'USO

12.1 Posologia e modo di somministrazione
(Quale, quando e come somministrare una dose di Insuman Infusat?)

- Il trattamento deve essere iniziato e controllato da un medico. Stabilito lo stile di vita ed eseguiti i tests glicemici, il medico determinerà il dosaggio giornaliero necessario, quanta insulina debba essere infusa continuamente ("somministrazione basale") e quanta e a che intervalli debba essere eventualmente aggiunta come aiuto in particolari situazioni ("dose in bolo").

- Le dosi in bolo dipenderanno dai risultati delle precedenti glicemie e dall'attività fisica e dai pasti che sono stati pianificati.

- Il medico offrirà adeguate istruzioni su come e dove infondere l'insulina e come in seguito si dovrà variare la zona di iniezione all'interno dell'area prestabilita per somministrare l'insulina. In ogni caso, è bene consultare il medico prima di cambiare la zona di infusione. Il medico inoltre avrà cura di indicare in quali situazioni e con quale frequenza occorre eseguire gli esami ematologici e se sono necessarie analisi delle urine.

- Il diabete non può essere trattato con insulina per via orale.

- Insuman Infusat è stato studiato per l'utilizzo in ®Hoechst Infusor e ®H-Tron. Insuman Infusat deve essere utilizzato solo in sistemi infusionali adatti per questa insulina. Per l'infusione devono essere usati solo cateteri in polietilene o tetrafluoroetilene.

- Occorre familiarizzarsi all'uso della pompa per insulina e saper come riconoscere i possibili malfunzionamenti e come intervenire se accadessero.

- La tubofiala per l'insulina della pompa deve essere sterile e deve essere usata una sola volta. Dopo aver riempito la cartuccia della pompa occorre mantenerla a temperatura ambiente 1 - 2 ore prima di usarla in modo da vedere ed eventualmente rimuovere tutte le bolle d'aria che si sviluppassero durante il periodo di riscaldamento.

- Prima di iniziare l'infusione rimuovere tutte le bolle d'aria. La procedura corretta viene descritta nel manuale d'uso allegato alla pompa.
  Fare attenzione che nè alcool nè altri disinfettanti contaminino l'insulina. Non miscelare l'insulina con nessun altro medicinale.

- Insuman Infusat NON deve essere miscelata con nessun altro tipo di insulina.

12.2 Errori nel dosaggio
(Cosa fare se è stata iniettata troppa insulina o si è dimenticata una dose)

- Se è stata **iniettata troppa insulina**, si può presentare uno stato di ipoglicemia. In generale, per prevenire l'ipoglicemia occorre fare pasti più sostanziosi e controllare la glicemia. Per informazioni sul trattamento dell'ipoglicemia, vedere Sezione 8.4.

- Se è stata **dimenticata una somministrazione** la glicemia tende ad aumentare in modo significativo.

Occorre aver concordato precedentemente con il proprio medico quali misure adottare.

13. EFFETTI INDESIDERATI
(Effetti collaterali)

- Durante il trattamento con insulina, si può verificare uno stato di ipoglicemia (vedere Sezioni 8.3 e 8.4).

- Un notevole miglioramento o peggioramento del controllo glicemico può causare un peggioramento temporaneo della vista. Nei pazienti con retinopatia proliferativa (una malattia degli occhi conseguente al diabete) gravi attacchi ipoglicemici possono essere causa di cecità.

- Nelle aree della cute dove è iniettata insulina, il tessuto adiposo può ridursi o tumefarsi (lipoatrofia e lipoipertrofia). In entrambi i casi, può essere diminuito l'assorbimento locale di insulina. Questo problema può essere ridotto o abolito con la rotazione continua del sito di iniezione all'interno di una determinata area.

- Talvolta si può notare l'arrossamento non specifico e transitorio nel sito di iniezione. Reazioni allergiche (prurito, papule, eritema, indurimento o gonfiore nella o sotto la pelle, o un inconsueto e intenso dolore nel sito di iniezione) sono rare. Tali reazioni di ipersensibilità possono anche diffondersi nell'area circostante il sito di iniezione.
  Le reazioni di ipersensibilità grave sono, comunque, molto rare. Esse possono causare reazioni cutanee sistemiche, edemi della cute e delle mucose, broncospasmo ed ipotensione. In casi eccezionali, tali reazioni di ipersensibilità possono portare ad un collasso cardiocircolatorio e possono costituire un pericolo per la vita.

- La somministrazione di insulina può determinare la formazione di anticorpi anti-insulina (sostanze che agiscono contro l'insulina). Comunque, solo in rari casi la presenza di tali anticorpi renderà necessario un aggiustamento del dosaggio di insulina.

- Un temporaneo aumento di ritenzione idrica nell'organismo può determinare, ad esempio, gonfiore nelle zone del polpaccio e delle anche, in particolare se si è avuto un marcato miglioramento del controllo glicemico.

Occorre parlare con il proprio medico ed il proprio farmacista se compaiono gli effetti indesiderati prima indicati o altri non menzionati o non attesi. Occorre parlare immediatamente con il medico qualora questi effetti siano intensi o si manifestino all'improvviso.

14. CONSERVAZIONE E PERIODO DI VALIDITA'

- La data di scadenza é riportata sull'etichetta esterna e sulla etichetta delle fiale. Non utilizzare Insuman Infusat dopo la data di scadenza. Il medicinale deve essere mantenuto al riparo dalla luce diretta ad una temperatura compresa fra +2°C e +8°C (ad esempio in frigorifero). L'insulina non deve essere congelata. Occorre assicurarsi che Insuman Infusat non sia in contatto diretto con il compartimento congelatore o con pacchi congelati.
  La fiala in uso può essere conservata a temperatura fino a +25°C. Tuttavia essa deve essere mantenuta al riparo da una fonte di calore (termosifone) o da luce diretta (sole diretto o lampada). Se mantenuta in queste condizioni può essere conservata per un massimo di 28 giorni, al termine dei quali non deve più essere usata. E' utile annotare la data del primo utilizzo sull'etichetta.
  Insuman Infusat può essere mantenuta nella pompa fino a due settimane.

- Insuman Infusat deve essere utilizzata solamente se la soluzione è limpida, priva di colore, senza particelle solide visibili e deve presentare una consistenza acquosa.

15. DATA DI REDAZIONE DEL PRESENTE FOGLIO ILLUSTRATIVO

16. ALTRE INFORMAZIONI

Ricordarsi che il farmaco è strettamente per uso personale. Non può essere dato a nessun altro. Può essere dannoso anche per quei soggetti che hanno gli stessi vostri sintomi.

Tenere il medicinale fuori dalla portata dei bambini.

Questo foglietto illustrativo contiene informazioni importanti su questo farmaco. Il suo testo viene aggiornato continuamente. Si prega di leggere attentamente. In caso di dubbi od ulteriori informazioni, consultare il proprio medico o il proprio farmacista.

1. NOME DEL PRODOTTO

Insuman Infusat 100 U.I./ml in cartucce per l'uso in pompe
Insulina umana

2. PRINCIPI ATTIVI ED ECCIPIENTI

Principio attivo: Insulina (100 Unità Internazionali [U.I.] per millilitro [ml]).
Eccipienti (altri ingredienti): Fenolo, cloruro di zinco, trometamolo, poloxamer 171, glicerolo, acido cloridrico (per l'aggiustamento del pH), acqua per preparazioni iniettabili.
L'insulina contenuta in Insuman Infusat viene fabbricata attraverso la tecnologia del DNA ricombinante ed è identica all'insulina che si trova nel nostro organismo ("insulina umana").
Insuman Infusat è una preparazione di insulina con esordio di attività rapido e breve durata d'azione.

3. FORMA FARMACEUTICA E PRESENTAZIONI

Insuman Infusat è una soluzione da somministrare per via sottocutanea o, in casi eccezionali, intramuscolare.
Essa si presenta in cartucce appositamente studiate per essere usate con ®Hoechst Infusor e ® H-Tron (pompe per insulina). Ogni cartuccia contiene 3,15 ml, equivalenti a 315 U.I. di insulina.
Una confezione contiene 5 cartucce.
Insuman Infusat deve essere utilizzata solo in pompe per insulina adatte a questa insulina.

4. CATEGORIA FARMACOTERAPEUTICA
(Che cosa è Insuman Infusat?)

Insuman Infusat viene usato nel trattamento del diabete mellito (una condizione patologica in cui l'organismo non produce abbastanza insulina per controllare i livelli di zucchero nel sangue).

5. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO E PRODUTTORE

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio del prodotto e il produttore è Hoechst AG, D-65926 Frankfurt am Main, Germania.

6. INDICAZIONE TERAPEUTICA
(Per cosa viene impiegato Insuman Infusat?)

Insuman Infusat viene impiegato nel trattamento del diabete mellito ("diabete").

- CONTROINDICAZIONI
(Quando e come non deve essere usato Insuman Infusat)

- Non iniettatevi la vostra insulina quando sospettate o siete sicuri di avere una ipoglicemia (ipo=bassi livelli di zucchero nel sangue). Inoltre non iniettatevi insulina se avete il sospetto o la certezza di una incipiente ipoglicemia. Testate il vostro glucosio ematico per confermare la ipoglicemia.

- Normalmente non si deve usare o continuare ad usare Insuman Infusat se si è allergici all'insulina o a uno degli eccipienti (vedi Sezione 2). Tuttavia, occorre evitare di interrompere bruscamente il trattamento, in quanto tale sospensione potrebbe condurre ad una grave iperglicemia (livelli molto alti di zucchero nel sangue) ed a uno stato di chetoacidosi (accumulo di acido nel sangue in quanto l'organismo sta metabolizzando i grassi anzichè lo zucchero). Al contrario, occorre consultare immediatamente un medico che stabilirà la vera natura dell'allergia e potrà consigliarvi su quanto occorre che sia fatto.

- In caso di stenosi dei vasi cerebrali o delle coronarie, od in caso di malattie oculari (la cosiddetta retinopatia proliferativa) il vostro medico potrebbe consigliarvi di evitare di tenere uno stretto controllo glicemico. ciò è per ridurre il rischio di ipoglicemia che potrebbe influire sul vostro cuore, sul vostro cervello e sui vostri occhi.

- Non bisogna utilizzare Insuman Infusat in pompe peristaltiche con tubi in silicone.

- Situazioni nelle quali non si deve iniziare o continuare ad usare pompe per insulina sono descritte nel manuale operativo per tali pompe.

8. SPECIALI AVVERTENZE E PRECAUZIONI

8.1 Generalità

- Attenersi scrupolosamente alle istruzioni che il vostro medico vi ha fornito per il dosaggio dell'insulina, i controlli da eseguire (sul sangue e sulle urine), la dieta e l'attività fisica (lavoro fisico ed esercizio).

  Nel caso di un cambiamento della dieta, dell'attività fisica o della routine quotidiana (ad esempio, in caso di vacanze o di malattia) potrebbe essere necessario un cambiamento nel trattamento e nei controlli da eseguire. In questi casi, consultare il medico. Il medico deve essere immediatamente interpellato se si notano difficolta nel raggiungere un buon controllo della glicemia.

- Quando si inizia il trattamento con Insuman Infusat, occorre essere informati sui possibili rischi che diabete e trattamento con insulina comportano. Di questi i più importanti sono:
  - iperglicemia grave e chetoacidosi. Ciò può accadere, ad esempio, quando non si è assunta del tutto insulina oppure se ne è assunta una dose non sufficiente (vedi Sezione 8.2).
  - ipoglicemia. Ciò può accadere, ad esempio, quando si inietta una dose troppo elevata di insulina (vedi Sezione 8.3).

  Il paziente deve essere sempre pronto a rilevare i sintomi che caratterizzano tali condizioni (vedere Sezioni 8.2 e 8.3). Entrambe le situazioni possono risultare pericolose per la vita qualora non siano trattate in modo appropriato o con ritardo. Per questo è necessario sapere come comportarsi se si pensa o si è certi di essere in una delle situazioni precedentemente indicate. In ogni caso si deve contattare il proprio medico.

- Il paziente deve informare i familiari e i colleghi di lavoro della sua condizione di diabetico. Per qualsiasi emergenza dovrebbe portare con sè una carta di identificazione che lo qualifichi come diabetico o informazioni similari.

8.2 Cause e sintomi di iperglicemia

- L'iperglicemia, accompagnata da acidosi, può presentarsi, nei casi in cui:
  - non sia stata iniettata insulina o si sia somministrata una quantità insufficiente od ancora quando questa sia meno efficace (ad esempio, per difettosa conservazione).
  - quando la pompa di insulina non funziona bene.
  - l'esercizio fisico sia ridotto, oppure si sia in presenza di stress emotivi o fisici, dovuti a trauma, intervento chirurgico, infezione febbrile o altra patologia.
  - si stiano assumendo o siano stati assunti altri farmaci (vedere Sezione 9).

- I segni e i sintomi di uno squilibrio metabolico iperglicemico comprendono sete, aumento della diuresi, presenza di glucosio o corpi chetonici nelle urine, astenia, disidratazione cutanea, arrossamento del viso, perdita dell'appetito, un abbassamento della pressione sanguigna e tachicardia. Una situazione di chetoacidosi può essere presente se si ha dolore addominale, una respirazione profonda e rapida, sonnolenza o perdita di coscienza.

- Occorre controllare la glicemia e l'eventuale presenza di corpi chetonici nelle urine il più presto possibile qualora intervengano sintomi di iperglicemia o chetoacidosi.

- Se si usa una pompa per insulina, in caso di aumento marcato della glicemia, occorre sempre considerare la possibilità di un guasto tecnico (ad esempio, un malfunzionamento della pompa o un'ostruzione del catetere) con una conseguente interruzione della somministrazione di insulina. Ciò in quanto, in questo caso, si possono sviluppare entro poche ore una iperglicemia e una chetoacidosi pericolose. Pertanto, ogniqualvolta si nota un aumento notevole della glicemia occorre controllare la pompa e procedere all'esame delle urine per la ricerca dei corpi chetonici

- Non appena si creda di essere in tali situazioni occorre contattare il proprio medico. Un'iperglicemia grave od una chetoacidosi dovranno sempre essere trattate da un medico generalmente in ambiente ospedaliero.

8.3 Cause e sintomi di ipoglicemia

- L'ipoglicemia può svilupparsi nel caso in cui, per esempio,
  - le dosi di insulina risultino troppo alte rispetto alla reale necessita.
  - dopo una somministrazione, non sia stato consumato il pasto o non si sia mangiato a sufficienza o il cibo contenga una quantità di carboidrati (zucchero o sostanze simili allo zucchero) inferiore a quella normalmente assunta o se, a causa di vomito o diarrea, si perdano carboidrati.
  - si assuma alcool, particolarmente nel caso di piccoli pasti o di digiuno.
  - ci si sottoponga a un esercizio fisico non abituale, aumentato o prolungato.
  - sia intercorso un ricovero per un intervento chirurgico, per una malattia febbrile o per altre patologie od ancora si sia sottoposti ad altri tipi di stress.
  - si stia assumendo o si siano assunti altri farmaci (vedere Sezione 9).

  L'ipoglicemia può inoltre essere legata ad una variazione della funzionalità renale, ad una diminuzione della funzionalità epatica o ad altre patologie, come l'ipotiroidismo. Il rischio di ipoglicemia aumenta quando, ad esempio,
  - si sia all'inizio del trattamento o si stia passando ad un diverso tipo di insulina.
  - si sia ricevuto un trattamento "intensivo" di insulina e quindi i livelli di zucchero nel sangue siano pressoche normali, o si presentino marcate fluttuazioni dei livelli di glucosio ematico.
  - si sia variata l'area di iniezione.

- Un certo tipo di sintomi indica che l'ipoglicemia si sta sviluppando o è già presente. Alcuni di questi indicano un mancato apporto di zucchero a livello cerebrale, altri indicano la reazione dell'organismo ad un abbassamento dello zucchero nel sangue. Occorre saper riconoscere tutti questi sintomi.

  I sintomi che indicano una riduzione di zucchero a livello cerebrale comprendono emicrania, fame insaziabile, nausea, vomito, apatia, sonnolenza, disturbi del sonno, inquietudine, aggressività, difficoltà di concentrazione, riduzione della capacità di reazione, umore depresso, confusione, difficoltà di parola (talvolta afasia), disordini della vista, tremore, paresi, disturbi sensoriali (parestesia), sensazione di formicolio e di intorpidimento della bocca, vertigini, perdita dell'autocontrollo, incapacità di provvedere a sè stessi, convulsioni, perdita della conoscenza. Un'iperglicemia grave può determinare un danno cerebrale permanente in modo particolare in quei pazienti che già soffrono di disturbi circolatori cerebrali. Tuttavia molti pazienti con diabete ben controllato possono manifestare lievi episodi ipoglicemici senza sperimentare alcun grave sintomo neurologico da ipoglicemia.

I sintomi che caratterizzano la reazione del corpo ad un abbassamento di glucosio ematico comprendono sudorazione, cute umida, ansia, tachicardia, ipertensione, palpitazioni e battito cardiaco irregolare. Se si soffre di stenosi delle coronarie questa alterazione può causare dolore al torace (angina pectoris) ed in casi eccezionali un attacco cardiaco.

Spesso i sintomi che caratterizzano la reazione del corpo ad una diminuzione della glicemia si manifestano prima di quelli che si evidenziano in seguito ad una diminuzione della glicemia nel cervello. Spesso questi sintomi precedono quelli neurologici, e più essi sono marcati e maggiore è la diminuzione di glucosio a livello ematico.

- I primi sintomi caratteristici di uno stato di ipoglicemia ("sintomi di allarme") possono variare, essere meno evidenti o addirittura assenti:
  - se si è anziani.
  - dopo un precedente episodio ipoglicemico (ad esempio il giorno prima) o quando l'ipoglicemia si sviluppa gradualmente.
  - quando i livelli di glicemia sono quasi normali o decisamente migliorati (ad esempio dopo un cambiamento dalla insulina animale ad insulina umana).
  - in pazienti con una lunga storia di diabete o nel caso di pazienti affetti da alcune malattie neuropatiche (neuropatia autonomica) causate dal diabete.
  - in pazienti che ricevono contemporaneamente certi altri trattamenti farmacologici (vedere il Sezione 9).

- Se i sintomi di allarme caratteristici si presentano variati, di debole intensità o del tutto assenti, si può sviluppare una grave ipoglicemia (con perdita della coscienza) senza riconoscerla per tempo e chiaramente come in precedenza. Pertanto potreste non avere l'opportunità di intervenire sull'ipoglicemia. Tentate pertanto di avere una buona conoscenza dei vostri sintomi spia dell'ipoglicemia. Controlli glicemici più frequenti possono essere d'aiuto nell'identificare lievi episodi ipoglicemici che potrebbero altrimenti passare inosservati. Occorre, inoltre, evitare tutte quelle situazioni, quali ad esempio la guida dell'automobile, che possono essere rischiose, per voi e per gli altri, a causa dello stato ipoglicemico, fino a quando non si sia presa confidenza nel riconoscere i sintomi spia.

8.4 Cosa è importante fare in uno stato ipoglicemico?

1. Interrompere la vostra infusione di insulina (se necessario, tirando via l'ago) almeno fino a quando non vi accorgete che siete di nuovo completamente vigili. Assumere immediatamente 10 - 20 g di zucchero, ad esempio glucosio, cubetti di zucchero o una bevanda contenente dolcificanti zuccherini. Attenzione: i dolcificanti artificiali e i generi alimentari contenenti dolcificanti artificiali anziche zucchero (ad esempio bevande dietetiche) non sono di aiuto negli stati ipoglicemici.
2. Inoltre, consumare del cibo che possa causare un rilascio di zucchero nel sangue per un lungo periodo di tempo (ad esempio il pane). Occorre assicurarsi di aver discusso di tutto ciò precedentemente con il proprio medico.
3. Se l'ipoglicemia si ripresenta, assumere nuovamente 10 - 20 g di zucchero.
4. Occorre parlare con il proprio medico appena ci si accorge dell'impossibilità di controllare l'ipoglicemia, o nel caso in cui questa si ripresenti.

Portare con sè sempre almeno 20 g di zucchero.
Se non si è in grado di deglutire o se si perde conoscenza, occorre intervenire con un'iniezione di glucosio o di glucagone (un farmaco che inibisce l'azione dell'insulina). Queste iniezioni sono giustificate anche se non è certo che si sia sviluppata ipoglicemia.

E' opportuno, se possibile, controllare la glicemia immediatamente dopo avere assunto dello zucchero per avere conferma se si aveva in corso un episodio ipoglicemico.

8.5 Malattie e lesioni

Se si è malati o si hanno gravi lesioni vi è un rischio di iperglicemia e chetoacidosi, e di ipoglicemia se non ci si alimenta a sufficienza. In tal caso il controllo del diabete può richiedere molta esperienza e nella maggior parte dei casi è necessario l'intervento del medico. E' necessario quindi contattare il proprio medico rapidamente ed inoltre non sospendere il trattamento con l'insulina nonche l'assunzione di carboidrati. E' anche necessario tenere informate le persone che vi circondano del Vostro bisogno di insulina.

8.6 Viaggi

Prima di iniziare un viaggio occorre chiarire con il proprio medico tutte le necessità legate alla terapia diabetica. Queste comprendono: approvvigionamento di insulina nel paese di destinazione, sufficienti riserve di insulina e siringhe, corretta conservazione dell'insulina durante il viaggio, intervallo dei pasti e della somministrazione di insulina, cambiamento del fuso orario secondo le zone geografiche interessate, rischi possibili di contrarre nuove malattie nei paesi visitati.

8.7 Difetti della pompa per insulina

Dovrebbe essere sempre considerata la possibilità che si riscontrino problemi tecnici se, al fine di raggiungere un livello glicemico desiderato

- si deve aggiungere insulina (dose in bolo) a dosi più elevate o più frequenti di quelle abitualmente utilizzate.
- si deve aggiungere insulina (dose in bolo) a dosi più basse o meno sovente di quelle abitualmente utilizzate.

Ugualmente, si consideri la possibilità di un guasto tecnico ogniqualvolta si noti un marcato aumento della glicemia (vedi Sezione 8.2).

Per dettagli sulle precauzioni di sicurezza nell'uso delle pompe per insulina, consultare il manuale dell'operatore.

Quando si utilizza un dispositivo per la somministrazione dell'insulina (come una pompa), occorre avere a disposizione insulina, siringhe ed aghi nel caso in cui si riscontrino problemi con il dispositivo. Se necessario, si può aspirare l'insulina dalla cartuccia in una siringa per iniezione. Inoltre occorre ricordare che l'insulina nella carrtuccia ha una concentrazione di 100 U.I. per ml per cui occorre utilizzare solo quelle siringhe che abbiano questa capacità (100 U.I. per ml).

9. INTERAZIONI
(Insulina ed altri farmaci, insulina ed alcol)

- Alcuni farmaci possono determinare una caduta dei valori di glucosio ematico (rischio di ipoglicemia), altri determinarne un aumento ed altri ancora variare la sua concentrazione in entrambi i sensi. In ogni caso è necessaria una ottimizzazione del dosaggio di insulina. Inoltre, se si sospende un farmaco che tende ad abbassare i valori glicemici, occorre ricordarsi che tali valori tenderanno a risalire; se viceversa si sospende un farmaco che tende ad aumentarli, questi scenderanno, con il rischio di una ipoglicemia.

  E' necessario informare il medico su tutti i farmaci assunti, anche quelli che non richiedono alcuna prescrizione. Chiedere al medico se e come tali farmaci agiscano sulla glicemia e se occorre prendere delle contromisure.

- Vengono di seguito riportati degli esempi di farmaci che interferiscono sulla glicemia o sul riconoscimento dei sintomi spia dell'ipoglicemia:

  I livelli glicemici possono abbassarsi se si assumono altri farmaci per il diabete: ACE inibitori; acido acetilsalicilico e altri salicilati come l'acido para-amminosalicilico (specialmente ad alte dosaggi); amfetamine; steroidi anabolizzanti ed ormoni sessuali maschili; cibenzolina; ciclofosfamide; disopiramide; fenfluramina; fibrati; fluoxetina; guanetidina; ifosfamide; MAO inibitori; pentossifillina; perexilina; fenossibenzamina; fentolamina; propoxifene; somatostatina e analoghi della somatostatina; antibiotici sulfamidici; tetracicline; tritoqualina; trofosfamide.

I livelli glicemici possono aumentare se si assumono farmaci quali ACTH (corticotropina); barbiturici; corticosteroidi ("cortisone"); danazolo; diazossido; diuretici; doxazosina; epinefrina; salbutamolo, terbutamina ed altri agenti simpatico-mimetici; acido nicotinico (ad alte dosi); estrogeni e progesterone (ad esempio la pillola anticoncezionale); eparina; fenotiazina, fentoina; glucagone; isoniazide; lassativi (dopo uso prolungato); ormoni tiroidei; prazosin; somatotropina.

I vostri livelli ematici di glucosio possono ridursi o aumentare se assumete clonidina, reserpina e sali di litio. La pentamidina può causare ipoglicemia, a volte seguita da iperglicemia.

I beta-bloccanti possono aumentare la glicemia. Inoltre se si è ipoglicemici tale situazione può peggiorare poiche i beta-bloccanti riducono le difese naturali che contrastano tale situazione. Oltre ai beta-bloccanti, altri farmaci simpaticolitici (ad esempio clonidina, guanitidina e reserpina) possono ridurre od annullare i segni di allarme di una reazione ipoglicemica.

- L'alcool può causare un aumento della glicemia nel sangue. Inoltre una grande quantità di alcool potrebbe aumentare la possibilità che tale evento si verifichi e determinare la sua intensità. Deve essere tenuto in considerazione il contenuto di zucchero in una bevanda alcolica.

10. GRAVIDANZA ED ALLATTAMENTO

- Occorre informare il proprio medico se si pensa di iniziare una gravidanza o se si è già in gravidanza. Le quantità di insulina richieste variano durante la gravidanza e dopo il parto, e sia stati di iperglicemia, sia di ipoglicemia possono danneggiare il bambino. Pertanto, la vostra glicemia deve essere attentamente controllata particolarmente in questo periodo. Tuttavia non si ha esperienza con l'uso di Insuman Infusat in gravidanza.

- Durante l'allattamento potrebbero essere richiesti aggiustamenti del vostro dosaggio insulinico e della vostra dieta.

11. GUIDA DELL'AUTO ED USO DELLE MACCHINE

La capacità di concentrarsi e reagire può mutare a causa di ipoglicemia o iperglicemia e chetoacidosi (vedere Sezioni 8.2 e 8.3). Si possono riscontrare problemi anche per la diminuzione della vista (vedere Sezione 13). Occorre pertanto prestare particolare attenzione in tutte le situazioni che possono esporvi ad un rischio (ad esempio, nella guida di un'auto o nel lavoro con delle macchine).

12. ISTRUZIONI PER L'USO

12.1 Posologia e modo di somministrazione (Quale, quando e come somministrare una dose di Insuman Infusat?)

- Il trattamento deve essere iniziato e controllato da un medico. Stabilito lo stile di vita ed eseguiti i tests glicemici, il medico determinerà il dosaggio giornaliero necessario, quanta insulina debba essere infusa continuamente ("somministrazione basale") e quanta e a che intervalli debba essere eventualmente aggiunta come aiuto in particolari situazioni ("dose in bolo").

- Le dosi in bolo dipenderanno dai risultati delle precedenti glicemie e dall'attività fisica e dai pasti che sono stati pianificati.

- Il medico offrirà adeguate istruzioni su come e dove infondere l'insulina e come in seguito si dovrà variare la zona di iniezione all'interno dell'area prestabilita per somministrare l'insulina. In ogni caso, è bene consultare il medico prima di cambiare la zona di infusione. Il medico inoltre avrà cura di indicare in quali situazioni e con quale frequenza occorre eseguire gli esami ematologici e se sono necessarie analisi delle urine.

- Il diabete non può essere trattato con insulina per via orale.

- Insuman Infusat è stato studiato per l'utilizzo in ®Hoechst Infusor e ®H-Tron. Insuman Infusat deve essere utilizzato solo in sistemi infusionali adatti per questa insulina. Per l'infusione devono essere usati solo cateteri in polietilene o tetrafluoroetilene.

- Occorre familiarizzarsi all'uso della pompa per insulina e saper come riconoscere i possibili malfunzionamenti e come intervenire se accadessero.

- Si raccomanda di conservare la cartuccia a temperatura ambiente per 1 o 2 ore prima di inserirla nel sistema infusionale in modo da vedere ed eventualmente rimuovere tutte le bolle d'aria che si sviluppassero durante il periodo di riscaldamento.

- Prima di iniziare l'infusione rimuovere tutte le bolle d'aria. La procedura corretta viene descritta nel manuale d'uso allegato alla pompa.
  Fare attenzione che nè alcool nè altri disinfettanti contaminino l'insulina. Non miscelare l'insulina con nessun altro medicinale.
  Non riutilizzare le cartucce vuote. Le stesse non possono essere nuovamente riempite.

- Insuman Infusat NON deve essere miscelata con nessun altro tipo di insulina.

12.2 Errori nel dosaggio
(Cosa fare se è stata iniettata troppa insulina o si è dimenticata una dose)

- Se è stata **iniettata troppa insulina**, si può presentare uno stato di ipoglicemia. In generale, per prevenire l'ipoglicemia occorre fare pasti più sostanziosi e controllare la glicemia. Per informazioni sul trattamento dell'ipoglicemia, vedere Sezione 8.4.

- Se è stata **dimenticata una somministrazione** la glicemia tende ad aumentare in modo significativo.

Occorre aver concordato precedentemente con il proprio medico quali misure adottare.

13. EFFETTI INDESIDERATI
(Effetti collaterali)

- Durante il trattamento con insulina, si può verificare uno stato di ipoglicemia (vedere Sezioni 8.3 e 8.4).

- Un notevole miglioramento o peggioramento del controllo glicemico può causare un peggioramento temporaneo della vista. Nei pazienti con retinopatia proliferativa (una malattia degli occhi conseguente al diabete) gravi attacchi ipoglicemici possono essere causa di cecità.

- Nelle aree della cute dove è iniettata insulina, il tessuto adiposo può ridursi o tumefarsi (lipoatrofia e lipoipertrofia). In entrambi i casi, può essere diminuito l'assorbimento locale di insulina. Questo problema può essere ridotto o abolito con la rotazione continua del sito di iniezione all'interno di una determinata area.

- Talvolta si può notare l'arrossamento non specifico e transitorio nel sito di iniezione. Reazioni allergiche (prurito, papule, eritema, indurimento o gonfiore nella o sotto la pelle, o un inconsueto e intenso dolore nel sito di iniezione) sono rare. Tali reazioni di ipersensibilità possono anche diffondersi nell'area circostante il sito di iniezione.
  Le reazioni di ipersensibilità grave sono, comunque, molto rare. Esse possono causare reazioni cutanee sistemiche, edemi della cute e delle mucose, broncospasmo ed ipotensione. In casi eccezionali, tali reazioni di ipersensibilità possono portare ad un collasso cardiocircolatorio e possono costituire un pericolo per la vita.

- La somministrazione di insulina può determinare la formazione di anticorpi anti-insulina (sostanze che agiscono contro l'insulina). Comunque, solo in rari casi la presenza di tali anticorpi renderà necessario un aggiustamento del dosaggio di insulina.

- Un temporaneo aumento di ritenzione idrica nell'organismo può determinare, ad esempio, gonfiore nelle zone del polpaccio e delle anche, in particolare se si è avuto un marcato miglioramento del controllo glicemico.

Occorre parlare con il proprio medico ed il proprio farmacista se compaiono gli effetti indesiderati prima indicati o altri non menzionati o non attesi. Occorre parlare immediatamente con il medico qualora questi effetti siano intensi o si manifestino all'improvviso.

14. CONSERVAZIONE E PERIODO DI VALIDITA'

- La data di scadenza é riportata sull'etichetta esterna e sulla etichetta delle cartucce. Non utilizzare Insuman Infusat dopo la data di scadenza. Il medicinale deve essere mantenuto al riparo dalla luce diretta ad una temperatura compresa fra + 2°C e + 8°C (ad esempio in frigorifero). L'insulina non deve essere congelata. Occorre assicurarsi che Insuman Infusat non sia in contatto diretto con il compartimento congelatore o con pacchi congelati. Insuman Infusat può essere mantenuta nella pompa fino a due settimane.
- Insuman Infusat deve essere utilizzata solamente se la soluzione è limpida, priva di colore, senza particelle solide visibili e deve presentare una consistenza acquosa.

15. DATA DI REDAZIONE DEL PRESENTE FOGLIETTO ILLUSTRATIVO

16. ALTRE INFORMAZIONI

Ricordarsi che il farmaco e strettamente per uso personale. Non può essere dato a nessun altro. Può essere dannoso anche per quei soggetti che hanno gli stessi vostri sintomi.

Tenere il medicinale fuori dalla portata dei bambini.

98A11201

DOMENICO CORTESANI, *direttore*

FRANCESCO NOCITA, *redattore*
ALFONSO ANDRIANI, *vice redattore*

(2651314/1) Roma Istituto Poligrafico e Zecca dello Stato S.

ISTITUTO POLIGRAFICO E ZECCA DELLO STATO

LIBRERIE CONCESSIONARIE PRESSO LE QUALI È IN VENDITA LA GAZZETTA UFFICIALE

ABRUZZO

◇ **CHIETI**
LIBRERIA PIROLA MAGGIOLI - DE LUCA
Via A. Herio, 21
◇ **L'AQUILA**
LIBRERIA LA LUNA
Viale Persichetti, 9/A
◇ **PESCARA**
LIBRERIA COSTANTINI DIDATTICA
Corso V. Emanuele, 146
LIBRERIA DELL'UNIVERSITÀ
Via Galilei (ang. via Gramsci)
◇ **SULMONA**
LIBRERIA UFFICIO IN
Circonv. Occidentale, 10
◇ **TERAMO**
LIBRERIA DE LUCA
Via Riccitelli, 6

BASILICATA

◇ **MATERA**
LIBRERIA MONTEMURRO
Via delle Beccherie, 69
◇ **POTENZA**
LIBRERIA PAGGI ROSA
Via Pretoria

CALABRIA

◇ **CATANZARO**
LIBRERIA NISTICÒ
Via A. Daniele, 27
◇ **COSENZA**
LIBRERIA DOMUS
Via Monte Santo, 70/A
◇ **PALMI**
LIBRERIA IL TEMPERINO
Via Roma, 31
◇ **REGGIO CALABRIA**
LIBRERIA L'UFFICIO
Via B. Buozzi, 23/A/B/C
◇ **VIBO VALENTIA**
LIBRERIA AZZURRA
Corso V. Emanuele III

CAMPANIA

◇ **ANGRI**
CARTOLIBRERIA AMATO
Via dei Goti, 11
◇ **AVELLINO**
LIBRERIA GUIDA 3
Via Vasto, 15
LIBRERIA PIROLA MAGGIOLI
Via Matteotti, 30-32
CARTOLIBRERIA CESA
Via G. Nappi, 47
◇ **BENEVENTO**
LIBRERIA LA GIUDIZIARIA
Via F. Paga, 11
LIBRERIA MASONE
Viale Rettori, 71
◇ **CASERTA**
LIBRERIA GUIDA 3
Via Caduti sul Lavoro, 29-33
◇ **CASTELLAMMARE DI STABIA**
LINEA SCUOLA
Via Raiola, 69/D
◇ **CAVA DEI TIRRENI**
LIBRERIA RONDINELLA
Corso Umberto I, 253
◇ **ISCHIA PORTO**
LIBRERIA GUIDA 3
Via Sogliuzzo
◇ **NAPOLI**
LIBRERIA LEGISLATIVA MAJOLO
Via Caravita, 30
LIBRERIA GUIDA 1
Via Portalba, 20-23
LIBRERIA L'ATENEO
Viale Augusto, 168-170
LIBRERIA GUIDA 2
Via Merliani, 118
LIBRERIA TRAMA
Piazza Cavour, 75
LIBRERIA I.B.S.
Salita del Casale, 18
◇ **NOCERA INFERIORE**
LIBRERIA LEGISLATIVA CRISCUOLO
Via Fava, 51;
◇ **POLLA**
CARTOLIBRERIA GM
Via Crispi
◇ **SALERNO**
LIBRERIA GUIDA
Corso Garibaldi, 142

EMILIA-ROMAGNA

◇ **BOLOGNA**
LIBRERIA GIURIDICA CERUTI
Piazza Tribunali, 5/F
LIBRERIA PIROLA MAGGIOLI
Via Castiglione, 1/C
GIURIDICA EDINFORM
Via delle Scuole, 38
◇ **CARPI**
LIBRERIA BULGARELLI
Corso S. Cabassi, 15
◇ **CESENA**
LIBRERIA BETTINI
Via Vescovado, 5
◇ **FERRARA**
LIBRERIA PASELLO
Via Canonica, 16-18
◇ **FORLÌ**
LIBRERIA CAPPELLI
Via Lazzaretto, 51
LIBRERIA MODERNA
Corso A. Diaz, 12
◇ **MODENA**
LIBRERIA GOLIARDICA
Via Berengario, 60
◇ **PARMA**
LIBRERIA PIROLA PARMA
Via Farini, 34/D
◇ **PIACENZA**
NUOVA TIPOGRAFIA DEL MAINO
Via Quattro Novembre, 160
◇ **REGGIO EMILIA**
LIBRERIA MODERNA
Via Farini, 1/M
◇ **RIMINI**
LIBRERIA DEL PROFESSIONISTA
Via XXII Giugno, 3

FRIULI-VENEZIA GIULIA

◇ **GORIZIA**
CARTOLIBRERIA ANTONINI
Via Mazzini, 16
◇ **PORDENONE**
LIBRERIA MINERVA
Piazzale XX Settembre, 22/A
◇ **TRIESTE**
LIBRERIA TERGESTE
Piazza Borsa, 15 (gall. Tergesteo)
LIBRERIA EDIZIONI LINT
Via Romagna, 30
◇ **UDINE**
LIBRERIA BENEDETTI
Via Mercatovecchio, 13
LIBRERIA TARANTOLA
Via Vittorio Veneto, 20

LAZIO

◇ **FROSINONE**
LIBRERIA EDICOLA CARINCI
Piazza Madonna della Neve, s.n.c.
◇ **LATINA**
LIBRERIA GIURIDICA LA FORENSE
Viale dello Statuto, 28-30
◇ **RIETI**
LIBRERIA LA CENTRALE
Piazza V. Emanuele, 8
◇ **ROMA**
LIBRERIA ECONOMICO GIURIDICA
Via S. Maria Maggiore, 121
LIBRERIA DE MIRANDA
Viale G. Cesare, 51/E-F-G
LIBRERIA L'UNIVERSITARIA
Viale Ippocrate, 99
LIBRERIA IL TRITONE
Via Tritone, 61/A
LIBRERIA MEDICHINI
Via Marcantonio Colonna, 68-70
LA CONTABILE
Via Tuscolana, 1027
◇ **SORA**
LIBRERIA PIROLA MAGGIOLI
Via Abruzzo, 4
◇ **TIVOLI**
LIBRERIA MANNELLI
Viale Mannelli, 10
◇ **VITERBO**
LIBRERIA "AR"
Palazzo Uffici Finanziari - Loc. Pietrare
LIBRERIA DE SANTIS
Via Venezia Giulia, 5

LIGURIA

◇ **CHIAVARI**
CARTOLERIA GIORGINI
Piazza N.S. dell'Orto, 37-38
◇ **GENOVA**
LIBRERIA GIURIDICA BALDARO
Via XII Ottobre, 172/R
◇ **IMPERIA**
LIBRERIA PIROLA MAGGIOLI - DI VIALE
Viale Matteotti, 43/A-45

LOMBARDIA

◇ **BERGAMO**
LIBRERIA LORENZELLI
Via G. D'Alzano, 5
◇ **BRESCIA**
LIBRERIA QUERINIANA
Via Trieste, 13
◇ **BRESSO**
LIBRERIA CORRIDONI
Via Corridoni, 11
◇ **BUSTO ARSIZIO**
CARTOLIBRERIA CENTRALE BORAGNO
Via Milano, 4
◇ **COMO**
LIBRERIA GIURIDICA BERNASCONI
Via Mentana, 15
◇ **CREMONA**
LIBRERIA DEL CONVEGNO
Corso Campi, 72
◇ **GALLARATE**
LIBRERIA PIROLA MAGGIOLI
Via Pulicelli, 1 (ang. p. risorgimento)
LIBRERIA TOP OFFICE
Via Torino, 8
◇ **LECCO**
LIBRERIA PIROLA - DI LAZZARINI
Corso Mart. Liberazione, 100/A
◇ **LIPOMO**
EDITRICE CESARE NANI
Via Statale Briantea, 79
◇ **LODI**
LA LIBRERIA S.a.s.
Via Defendente, 32
◇ **MANTOVA**
LIBRERIA ADAMO DI PELLEGRINI
Corso Umberto I, 32
◇ **MILANO**
LIBRERIA CONCESSIONARIA
IPZS-CALABRESE
Galleria V. Emanuele II, 13-15
◇ **MONZA**
LIBRERIA DELL'ARENGARIO
Via Mapelli, 4
◇ **PAVIA**
LIBRERIA GALASSIA
Corso Mazzini, 28
◇ **SONDRIO**
LIBRERIA MAC
Via Caimi, 14
◇ **VARESE**
LIBRERIA PIROLA - DI MITRANO
Via Albuzzi, 8

Segue: **LIBRERIE CONCESSIONARIE PRESSO LE QUALI È IN VENDITA LA GAZZETTA UFFICIALE**

MARCHE

◇ **ANCONA**
LIBRERIA FOGOLA
Piazza Cavour, 4-5-6
◇ **ASCOLI PICENO**
LIBRERIA PROSPERI
Largo Crivelli, 8
◇ **MACERATA**
LIBRERIA UNIVERSITARIA
Via Don Minzoni, 6
◇ **PESARO**
LIBRERIA PROFESSIONALE MARCHIGIANA
Via Mameli, 34
◇ **S. BENEDETTO DEL TRONTO**
LA BIBLIOFILA
Via Ugo Bassi, 38

MOLISE

◇ **CAMPOBASSO**
LIBRERIA GIURIDICA DI.E.M.
Via Capriglione, 42-44
CENTRO LIBRARIO MOLISANO
Viale Manzoni, 81-83

PIEMONTE

◇ **ALBA**
CASA EDITRICE I.C.A.P.
Via Vittorio Emanuele, 19
◇ **ALESSANDRIA**
LIBRERIA INTERNAZIONALE BERTOLOTTI
Corso Roma, 122
◇ **BIELLA**
LIBRERIA GIOVANNACCI
Via Italia, 14
◇ **CUNEO**
CASA EDITRICE ICAP
Piazza dei Galimberti, 10
◇ **NOVARA**
EDIZIONI PIROLA E MODULISTICA
Via Costa, 32
◇ **TORINO**
CARTIERE MILIANI FABRIANO
Via Cavour, 17
◇ **VERBANIA**
LIBRERIA MARGAROLI
Corso Mameli, 55 - Intra
◇ **VERCELLI**
CARTOLIBRERIA COPPO
Via Galileo Ferraris, 70

PUGLIA

◇ **ALTAMURA**
LIBRERIA JOLLY CART
Corso V. Emanuele, 16
◇ **BARI**
CARTOLIBRERIA QUINTILIANO
Via Arcidiacono Giovanni, 9
LIBRERIA PALOMAR
Via P. Amedeo, 176/B
LIBRERIA LATERZA GIUSEPPE & FIGLI
Via Sparano, 134
LIBRERIA FRATELLI LATERZA
Via Crisanzio, 16
◇ **BRINDISI**
LIBRERIA PIAZZO
Corso Garibaldi, 38/A
◇ **CERIGNOLA**
LIBRERIA VASCIAVEO
Via Gubbio, 14
◇ **FOGGIA**
LIBRERIA PATIERNO
Via Dante, 21
◇ **LECCE**
LIBRERIA LECCE SPAZIO VIVO
Via Palmieri, 30
◇ **MANFREDONIA**
LIBRERIA IL PAPIRO
Corso Manfredi, 126
◇ **MOLFETTA**
LIBRERIA IL GHIGNO
Via Campanella, 24
◇ **TARANTO**
LIBRERIA FUMAROLA
Corso Italia, 229

SARDEGNA

◇ **CAGLIARI**
LIBRERIA F.LLI DESSÌ
Corso V. Emanuele, 30-32
◇ **ORISTANO**
LIBRERIA CANU
Corso Umberto I, 19
◇ **SASSARI**
LIBRERIA MESSAGGERIE SARDE
Piazza Castello, 11
LIBRERIA AKA
Via Roma, 42

SICILIA

◇ **ACIREALE**
LIBRERIA S.G.C. ESSEGICI S.a.s.
Via Caronda, 8-10
CARTOLIBRERIA BONANNO
Via Vittorio Emanuele, 194
◇ **AGRIGENTO**
TUTTO SHOPPING
Via Panoramica dei Templi, 17
◇ **CALTANISSETTA**
LIBRERIA SCIASCIA
Corso Umberto I, 111
◇ **CASTELVETRANO**
CARTOLIBRERIA MAROTTA & CALIA
Via Q. Sella, 106-108
◇ **CATANIA**
LIBRERIA LA PAGLIA
Via Etnea, 393
LIBRERIA ESSEGICI
Via F. Riso, 56
LIBRERIA RIOLO FRANCESCA
Via Vittorio Emanuele, 137
◇ **GIARRE**
LIBRERIA LA SENORITA
Corso Italia, 132-134
◇ **MESSINA**
LIBRERIA PIROLA MESSINA
Corso Cavour, 55
◇ **PALERMO**
LIBRERIA S.F. FLACCOVIO
Via Ruggero Settimo, 37
LIBRERIA FORENSE
Via Maqueda, 185
LIBRERIA S.F. FLACCOVIO
Piazza V. E. Orlando, 15-19
LIBRERIA MERCURIO LI.CA.M.
Piazza S. G. Bosco, 3
LIBRERIA DARIO FLACCOVIO
Viale Ausonia, 70
LIBRERIA CICALA INGUAGGIATO
Via Villaermosa, 28
LIBRERIA SCHOOL SERVICE
Via Galletti, 225
◇ **S. GIOVANNI LA PUNTA**
LIBRERIA DI LORENZO
Via Roma, 259
◇ **SIRACUSA**
LA LIBRERIA DI VALVO E SPADA
Piazza Euripide, 22
◇ **TRAPANI**
LIBRERIA LO BUE
Via Cascio Cortese, 8
LIBRERIA GIURIDICA DI SAFINA
Corso Italia, 81

TOSCANA

◇ **AREZZO**
LIBRERIA PELLEGRINI
Via Cavour, 42
◇ **FIRENZE**
LIBRERIA PIROLA «già Etruria»
Via Cavour, 46/R
LIBRERIA MARZOCCO
Via de' Martelli, 22/R
LIBRERIA ALFANI
Via Alfani, 84-86/R
◇ **GROSSETO**
NUOVA LIBRERIA
Via Mille, 6/A
◇ **LIVORNO**
LIBRERIA AMEDEO NUOVA
Corso Amedeo, 23-27
LIBRERIA IL PENTAFOGLIO
Via Fiorenza, 4/B
◇ **LUCCA**
LIBRERIA BARONI ADRI
Via S. Paolino, 45-47
LIBRERIA SESTANTE
Via Montanara, 37
◇ **MASSA**
LIBRERIA IL MAGGIOLINO
Via Europa, 19
◇ **PISA**
LIBRERIA VALLERINI
Via dei Mille, 13
◇ **PISTOIA**
LIBRERIA UNIVERSITARIA TURELLI
Via Macallè, 37
◇ **PRATO**
LIBRERIA GORI
Via Ricasoli, 25
◇ **SIENA**
LIBRERIA TICCI
Via delle Terme, 5-7
◇ **VIAREGGIO**
LIBRERIA IL MAGGIOLINO
Via Puccini, 38

TRENTINO-ALTO ADIGE

◇ **TRENTO**
LIBRERIA DISERTORI
Via Diaz, 11

UMBRIA

◇ **FOLIGNO**
LIBRERIA LUNA
Via Gramsci, 41
◇ **PERUGIA**
LIBRERIA SIMONELLI
Corso Vannucci, 82
LIBRERIA LA FONTANA
Via Sicilia, 53
◇ **TERNI**
LIBRERIA ALTEROCCA
Corso Tacito, 29

VENETO

◇ **BELLUNO**
LIBRERIA CAMPDEL
Piazza Martiri, 27/D
◇ **CONEGLIANO**
LIBRERIA CANOVA
Via Cavour, 6/B
◇ **PADOVA**
LIBRERIA DIEGO VALERI
Via Roma, 114
IL LIBRACCIO
Via Portello, 42
◇ **ROVIGO**
CARTOLIBRERIA PAVANELLO
Piazza V. Emanuele, 2
◇ **TREVISO**
CARTOLIBRERIA CANOVA
Via Calmaggiore, 31
◇ **VENEZIA**
CENTRO DIFFUSIONE PRODOTTI
EDITORIALI I.P.Z.S.
S. Marco 1893/B - Campo S. Fantin
◇ **VERONA**
LIBRERIA L.E.G.I.S.
Via Adigetto, 43
LIBRERIA GROSSO GHELFI BARBATO
Via G. Carducci, 44
LIBRERIA GIURIDICA EDITRICE
Via Costa, 5
◇ **VICENZA**
LIBRERIA GALLA 1880
Corso Palladio, 11